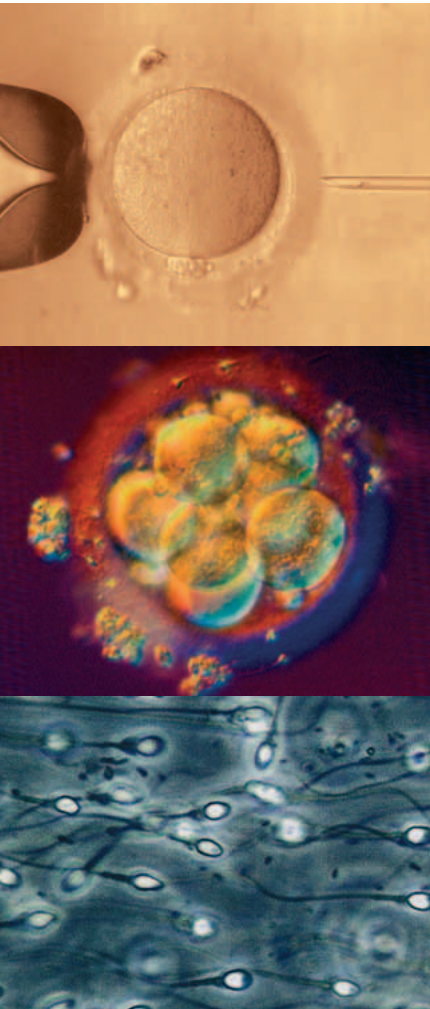


Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



## Kontrazeption und Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie - Eine Stellungnahme der DGGEF

Rabe T, Schwenkhagen A, Stodieck SRG

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2010; 7 (3), 159-178

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

**Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche**

**Offizielles Organ:** AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

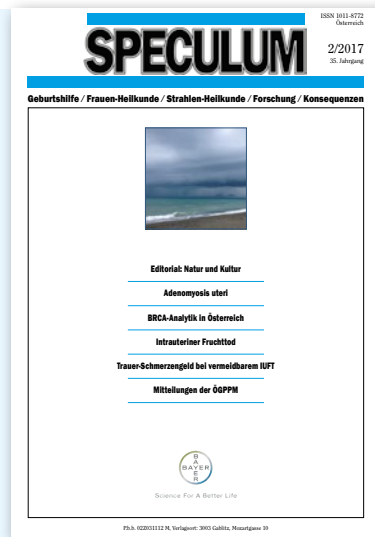
Member of the



Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Die meistgelesenen Artikel



## Speculum

## Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie



# Kontrazeption und Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie

## Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin

A. Schwenkhagen<sup>1</sup>, S. R. G. Stodieck<sup>2</sup>, T. Rabe<sup>3</sup>

Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Für Frauen, die unter einer Epilepsie leiden, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen dem betreuenden Neurologen und Gynäkologen unerlässlich, da sowohl die Epilepsie an sich aber auch die antiepileptische Medikation viele Bereiche des Lebens der betroffenen Frauen negativ beeinflussen kann: so können Fertilität und reproduktive Funktionen eingeschränkt sein, aber auch die bidirektionalen Interaktionen zwischen der antiepileptischen Therapie und hormonalen Kontrazeptiva müssen berücksichtigt werden, um ungeplante Schwangerschaften und eine Verschlechterung der Anfallskontrolle zu verhindern. Das mit einer antiepileptischen Therapie assoziierte teratogene Risiko muss, ebenso wie das mit der Behandlung möglicherweise verbundene Risiko einer ungünstigen Beeinflussung der kognitiven Entwicklung beim Kind, gegenüber dem Nutzen einer optimalen Anfallskontrolle abgewogen werden. Wenn möglich, sollten Frauen im reproduktionsfähigen Alter auf ein wenig teratogenes Therapieregime eingestellt werden. Eine umfassende proaktive präkonzeptionelle Beratung ist bei Frauen mit Epilepsie obligat, um bei Mutter und Kind einen möglichst unproblematischen Verlauf von Schwangerschaft, Geburt und Postpartalzeit zu ermöglichen. Im Allgemeinen wird bei Frauen mit Epilepsie eine hochdosierte, bereits präkonzeptionell zu beginnende Folsäureprophylaxe angeraten, um das Risiko für das Auftreten großer Fehlbildungen zu reduzieren. Im Verlauf der Schwangerschaft können je nach antiepileptischer Therapie eine regelmäßige Überprüfung der Antiepileptikaspiegel und ggf. auch eine Anpassung der Dosierung notwendig werden. Eine differenzierte Fehlbildungsdiagnostik sollte genauso wie die regelmäßige Überwachung der Schwangerschaft auf geburtshilfliche Komplikationen Teil der Routineversorgung von Frauen mit Epilepsie sein.

**Schlüsselwörter:** Kontrazeption, Fertilität, Schwangerschaft, Antiepileptika, Epilepsie

**Contraception and Pregnancy in Women with Epilepsy.** Epilepsy is one of the most common neurologic disorders. For women with epilepsy (WWE) collaboration between neurologist and gynaecologist is crucial, since the epilepsy and/or the antiepileptic drug (AED) treatment may have a negative impact on a woman's life in many respects: Fertility, reproductive and sexual function may be impaired. The bidirectional interactive potential between AEDs and hormonal contraceptives needs to be taken into account in order to avoid unplanned pregnancies as well as seizure control deterioration. Teratogenic risks associated with AED treatment (including potential negative effects on neurocognitive development) must be weighed against seizure control. In women with childbearing potential a switch to less teratogenic regimens should be considered, if possible. Proactive pre-conceptional counselling is mandatory to optimize maternal and fetal outcome. The risk of major congenital malformations is possibly decreased by folic acid supplementation in WWE. Thus high dose prenatal folate supplementation is recommended in general. During pregnancy therapeutic drug monitoring and dose adjustments may be necessary. Surveillance for obstetric complications as well as birth defects should be part of routine clinical management in WWE. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2010; 7 (3): 159–78.**

**Key words:** contraception, fertility, pregnancy, antiepileptic drugs, epilepsy

### ■ Allgemeines zur Epilepsie

#### Definition

Ein epileptischer Anfall ist durch plötzlich auftretende und in der Regel zeitlich begrenzte Symptome einer abnorm exzessiven und/oder synchronen neuronalen Aktivität des Gehirnes charakterisiert. Es gibt vielfältige Anfallsarten mit sehr unterschiedlicher Symptomatik (s. u.).

Epilepsie ist eine Gehirnerkrankung, gekennzeichnet durch eine anhaltende Prädisposition zu epileptischen Anfällen und durch die neurobiologischen, kogni-

tiven, psychosozialen und sozialen Konsequenzen dieser Prädisposition. Es muss mindestens ein unprovoked epileptischer Anfall aufgetreten sein [1].

Antikonvulsiva sind Medikamente, die bei einer bestehenden Epilepsie das Auftreten und die Ausbreitung epileptischer Anfälle unterdrücken. Antiepileptika im engeren Sinne sind Substanzen, die nach einer Hirnschädigung (z. B. Trauma, Schlaganfall) die Entstehung einer Epilepsie (Epileptogenese: typische Latenz bis zum Auftreten rezidivierender Anfälle mehrere Monate bis Jahre nach der Schädigung) verhindern. Leider gibt es

derzeit keine Pharmaka, für die ein solcher Effekt beim Menschen belegt wäre. Der Verständlichkeit halber werden im Folgenden wie allgemein üblich die vorhandenen Antikonvulsiva auch Antiepileptika genannt.

#### Epidemiologie, Grundlagen

Mit einer Prävalenz in der Bevölkerung von 0,5–1 % gehören Epilepsien zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Nach einer WHO-Untersuchung beträgt der Anteil der Epilepsien an dem „global burden of disease“ 1 %, das entspricht Brustkrebs bei Frauen und Lungenkrebs bei Männern [2].

Eingegangen und akzeptiert: 31.05.2010

Aus dem <sup>1</sup>Gynäkologikum Hamburg sowie der Universität Schleswig Holstein, Campus Lübeck, dem <sup>2</sup>Epilepsiezentrum Hamburg, und der <sup>3</sup>Univ.-Frauenklinik Heidelberg, Abt. Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen.

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Thomas Rabe, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, D-69115 Heidelberg, Voßstraße 9; E-Mail: thomas.rabe@med.uni-heidelberg.de

Die Inzidenz beträgt etwa 30–0 Neuerkrankungen auf 100.000 Personen/Jahr. Die höchste Neuerkrankungsrate haben Kleinkinder und Jugendliche sowie > 60-Jährige, diese mit zunehmendem Alter ansteigend. Die Wahrscheinlichkeit, mindestens einmal im Leben einen epileptischen Anfall zu erleiden, beträgt > 10 %; das Risiko, im Laufe des Lebens an einer Epilepsie zu erkranken, liegt aufgrund der demographischen Entwicklung bei > 5 % [3].

Ein einzelner epileptischer Anfall stellt eine elementare Reaktion des Gehirns dar und kann bei einer Vielzahl von akuten Hirnschädigungen (z. B. Alkohol- oder Benzodiazepin-Entzug, Intoxikation, metabol. Entgleisung, Schlaganfall, Entzündung, Trauma) auftreten. Man spricht dann von „akut symptomatischen Anfällen“, diese allein begründen nicht die Diagnose einer Epilepsie und sind in der ersten Woche nach einer Hirnschädigung (sog. „Frühanfalle“) auch nicht prognostisch hinweisend auf eine sich später entwickelnde Epilepsie.

Epilepsien sind chronische Krankheiten, bei denen epileptische Anfälle, die jederzeit und unvorhersehbar auftreten können, ein Hauptsymptom darstellen.

Die verschiedenen Formen unterscheiden sich vor allem in der Ätiologie und in der Art der Anfälle. Epileptische Anfälle treten plötzlich und überraschend auf, bedeuten eine akute Gefährdung für die Patienten (Verletzungen, Ertrinken) und können erhebliche soziale Einschränkungen (Verlust der Fahrtauglichkeit, Einschränkungen am Arbeitsplatz) sowie gelegentlich immer noch eine Stigmatisierung nach sich ziehen. Anfälle sind aber sozusagen nur die Spitze des Eisberges der chronischen Krankheit Epilepsie. Es gibt sehr vielfältige mögliche Beeinträchtigungen auch in den „interiktualen“ Phasen zwischen den Anfällen, bedingt durch neurobiologische Konsequenzen der Epilepsie oder der Therapie. Dazu gehören u. a. Einflüsse auf Kognition und Stimmung sowie auf metabolische (z. B. Gewicht, Knochen) oder endokrine (z. B. Fertilität, Zyklus) Funktionen.

### Ätiologie, Pathophysiologie, Pharmakologische Mechanismen

Epilepsien sind komplexe Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, bei denen

eine sehr große Anzahl von internen und externen Einflussfaktoren eine Rolle spielt. Die entscheidenden pathophysiologischen Vorgänge auf zellulärer und Netzwerkebene sind nicht abschließend geklärt. Störungen der neuronalen Exzitation und Inhibition, der Neuromodulation und der Bildung und Plastizität neuronaler Netzwerke spielen eine Rolle.

Ein Elementarmechanismus des epileptischen Anfalls sind abnorme hochsynchrone und hochfrequente Entladungen einer Gruppe von Nervenzellen. Gut untersucht sind die Bedeutung und die pharmakologische Beeinflussbarkeit von membrangebundenen Ionenkanälen, die das Ruhemembranpotenzial und die Entstehung von Aktionspotentialen bewirken. Spannungsabhängige Natriumkanäle spielen eine wichtige Rolle beim repetitiven Feuern von Neuronen und sind das pharmakologische Ziel vieler Antiepileptika (sog. Na-Kanalblocker). Bei Absencen spielen langsame Kalziumkanäle eine Rolle, ZNS-spezifische Kaliumkanäle sind das Ziel in der Entwicklung befindlicher neuer Antiepileptika. Nur bei wenigen Epilepsieformen sind jedoch Mutationen eines Ionenkanals als wahrscheinlich monogenetische Ursache belegt.

Exzitatorische (Glutamat, Aspartat) und inhibitorische (Gamma-Aminobuttersäure, GABA) Aminosäuren binden an spezifische prä- und postsynaptische Rezeptoren der Zellmembran und führen entweder direkt zur Konformationsänderung (Öffnung) von Ionenkanälen und beeinflussen damit rasch die Erregbarkeit der Nervenzelle (z. B. Chloridkanal beim GABA-A-Rezeptor) oder sie interagieren an den sog. metabotropen Rezeptoren mit G-Proteinen und haben dadurch eher verzögerte Effekte. GABAerge und anti-glutaminerge Substanzen können somit Anfälle unterdrücken. Die antikonvulsive Wirkung von Benzodiazepinen und Barbituraten erfolgt ebenso wie anti- und prokonvulsive Effekte von endogenen und exogenen Steroidhormonen über eine Modulation des inhibitorischen GABA-A-Rezeptors, über diesen Mechanismus werden auch Entzugsphänomene vermittelt. Andere Antiepileptika beeinflussen die Freisetzung synaptischer Vesikel, wirken direkt an Rezeptoren, beeinflussen den Abtransport freigesetzter Transmitter oder haben noch unbekannte Wirkmechanismen.

Die weitaus überwiegende Zahl der Epilepsien ist im Gegensatz zur volkstümlichen Meinung nicht vererblich. Wenige sehr seltene Epilepsieformen haben eine monogene Ursache, wahrscheinlich prädisponieren noch weitgehend unbekannte multiple genetische Faktoren zu Epilepsien und modulieren deren Verlauf.

Als idiopathische Epilepsien werden solche mit nachgewiesener oder (die größere Gruppe) vermuteter genetischer Ursache, z. B. Mutationen von Ionenkanälen oder Neurotransmitterrezeptoren, bezeichnet. Symptomatische Epilepsien nennt man solche mit nachweisbarer struktureller Hirnläsion oder anderer Grunderkrankung als Ursache. Dazu gehören u. a. angeborene Stoffwechseldefekte und Fehlbildungen der Hirnrinde, Tuberoöse Sklerose, perinatal erworbene Hirnschäden, Hirntumoren, Kavernome, vaskuläre Läsionen, Folgen von Verletzungen und Entzündungen sowie degenerative Hirnerkrankungen. Lässt sich mittels speziell für Epilepsiediagnostik optimierter kranialer Kernspintomographie keine strukturelle Läsion und keine sonstige Ursache feststellen, spricht man von kryptogenen (vermutlich symptomatischen) Epilepsien.

### Klassifikation

Trotz verschiedener neuerer Ansätze haben sich unter pragmatisch-klinischen Aspekten die Klassifikationen der Internationalen Liga gegen Epilepsie von 1981 und 1989 bewährt, auch wenn sie in einzelnen Aspekten unbefriedigend sind.

#### Klassifikation epileptischer Anfälle

(Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981) [4]

Es werden **fokale** (synonym: partielle, lokalisationsbezogene) von **generalisierten** Anfällen unterschieden.

Fokale Anfälle entstehen in einer bestimmten Region des Gehirns (dem epileptischen Fokus oder Herd), die Anfallssymptome entsprechen dieser Lokalisation. Den Beginn eines fokalen Anfalls, den der Patient erinnert und über den er berichten kann, nennt man **Aura**, die Aura verläuft beim einzelnen Patienten meist stereotyp. Bei der häufigsten Form fokaler Anfälle mit Ursprung im Temporallappen kommt oft zu einer epigastrischen Aura (vom Epi-



gastrium aufsteigendes flaves Gefühl), zu psychischen Phänomenen (Déjà-vu-Erleben, Befremdungsgefühl, Angst) oder seltener zu (olfaktogustatorisch, visuellen, akustischen) Pseudohalluzinationen; dann folgt typischerweise ein Verhaltensarrest mit starrem Blick, Verlust der adäquaten Reagibilität auf Ansprache und oralen (Schluck-, Schmatz-) Automatismen sowie Nesteln der Hände. Auch komplexe Verhaltensautomatismen (z. B. Entkleiden) können vorkommen. Ein solcher („psychomotorischer“) Anfall dauert meist 1–3 Minuten und ist von einer mehrminütigen Desorientierungsphase gefolgt. Anfälle mit Ursprung im Frontallappen sind oft kurzdauernd mit heftigen bilateralen Bewegungen (Strampeln, Klopfen, Klat-schen; deshalb „hypermotorisch“ genannt) und Rufen sowie rascher Erholung, sie treten auch in Serien aus dem Schlaf heraus auf. Bei Anfällen der Zentralregion kommt es zu sensiblen Missempfindungen und/oder Zuckungen einer zum Fokus kontralateralen Körperregion, z. T. mit Ausbreitung auf eine ganze Körperhälfte. Alle fokalen Anfälle können bei Ausbreitung der iktualen epileptischen Aktivität über die ganze Hirnrinde in einen **sekundär generalisierten** tonisch-klonischen Anfall (sekundärer Grand mal) mit synchronen Zuckungen der gesamten Muskulatur übergehen.

Im Gegensatz dazu beginnt ein **primär generalisierter tonisch-klonischer Anfall** (primärer Grand mal) ohne Vorwarnung mit gleichzeitiger Verkrampfung der gesamten Muskulatur, durch Auspressen der Luft durch die Stimmlippen kommt es oft zu einem „Initialschrei“, die Betroffenen stürzen steif wie ein gefällter Baum, anschließend kommt es zu rhythmischen Zuckungen der gesamten Muskulatur über ½–2 Minuten und zur Zyanose. Nach Beendigung des Anfalls besteht in der Regel ein tiefe röchelnde Atmung und die Patienten brauchen mehrere Minuten, bis sie wieder in der Lage sind, Kontakt mit der Umwelt aufzunehmen. Eine oft blutende, aber harmlose Bissverletzung der lateralen Zungenspitze ist typisch, aber nicht obligat, ebenso Muskelkater am Folgetag. Das Einführen von Gegenständen (Mundkeil) in den Mund ist obsolet und führt nur zu stärkeren Verletzungen. Auch ein Grand-mal-Anfall ist wie andere epileptische Anfälle in der Regel nach < 3 Mi-

**Tabelle 1:** Wichtigste Differenzialdiagnosen zu epileptischen Anfällen

- Synkopen (gehen oft mit Zuckungen einher!)
  - Neurogen (bei Jugendlichen sehr häufig, auslösbar durch Schmerz [z. B. Spirale-Legen], Ekel oder Schreck)
  - Kardiogen (bei strukturell Herzgesunden selten, aber oft schwerwiegend)
- Hyperventilationssyndrom (Luftnot, Angst, Karpalspasmus)
- Psychogene nichtepileptische Anfälle (dissoziative und artefizielle Anfälle) können mit schweren Verletzungen einhergehen; im Unterschied zu den meisten epil. Anfällen oft lange Dauer (0,5–mehrere Stunden), zugekniffene Augen
- Parasomnien (schlafgebundene Verhaltensauffälligkeiten)
  - NREM-Parasomnien: Pavor nocturnus, Schlafwandeln
  - REM-Parasomnien: schon Jahre vor Beginn Parkinson-Syndrom
- Narkolepsie/Kataplexie
- Einschlafattacken bei erhöhter Tagesmüdigkeit
- Paroxysmale Dystonien
- Migräneattacken mit Aura
- Flüchtige zerebrovaskuläre Insulte

nuten selbstlimitierend und bedarf bei einer bekannten Epilepsie keiner spezifischen Therapie.

Bei primär **generalisierten Anfällen** sind beide Großhirnhemisphären von Anfallsbeginn an beteiligt. Zu den früher „petit mal“ genannten generalisierten Anfällen gehören Absencen (kurze Verhaltensunterbrechungen mit obligatem 3/sec Spitze-Welle-Muster im EEG), einzelne myoklonische Zuckungen, tonische und Sturzanfälle.

Klassifikation von Epilepsien und epileptischen Syndromen (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989) [5]

Soweit möglich, sollte immer versucht werden, eine Syndromdiagnose zu stellen. Dabei finden neben den Anfallsarten folgende Faktoren Berücksichtigung: Ätiologie, Manifestationsalter, Familienanamnese, Untersuchungsbefund, MRT- und EEG-Befund, Verlauf, Begleiterkrankungen etc. Es wird im Wesentlichen zwischen fokalen und generalisierten sowie in jeder Gruppen zwischen idiopathischen, kryptogenen und symptomatischen Epilepsien unterschieden.

Ein für Frauenärzte besonders wichtiges und häufiges (ca. 10 %) Syndrom ist die **Juvenile Myoklonus-Epilepsie** (JME, Janz-Syndrom). Erstmanifestation dieser Idiopathisch generalisierten Epilepsie ist meist zwischen 12 und 24 Jahren, es treten primäre Grand-mal-Anfälle (oft nach dem Aufwachen) sowie einzelne

myoklonische Zuckungen (z. B. mit Verschütten von Getränken) auf. Da meist eine lebenslange Behandlung dieser bei Diagnosestellung jungen Frauen ohne sonstige Beeinträchtigung erforderlich ist, ist hier eine besonders sorgfältig Therapieauswahl und Beratung bez. Verhütung und Schwangerschaft erforderlich.

Eine Syndromklassifikation ist für die Aufklärung der Patienten bez. der Prognose sowie für Therapieentscheidungen eminent wichtig. Häufig ist dies zu Beginn einer Epilepsie jedoch nicht ohne weiteres möglich, wobei dann ein stationäres **Video-EEG-Langzeit-Monitoring** Klarheit bringen kann. Dies ist auch der „Goldstandard“ zur teils aufgrund Anamnese und Befunden sehr schwierigen Differentialdiagnose zwischen epileptischen Anfällen und anderen nichtepileptischen Anfallsereignissen (Tab. 1).

### Therapieprinzipien

Nach Klärung der Diagnose wird in der Regel eine Monotherapie mit einem Antiepileptikum der 1. Wahl für das vorliegende Syndrom eingeleitet werden. Da die Pharmakotherapie regelmäßig und meist über mindestens einige Jahren (häufig lebenslang) erfolgen muss, sind hierbei die Berücksichtigung von Arzneimittel-Interaktionen (z. B. mit Kontrazeptiva) sowie bei Mädchen und Frauen die möglichen Einflüsse der Therapie auf Hormonsystem, Fertilität und Schwangerschaft schon bei Therapiebeginn zu berücksichtigen, was auch in den Therapieleitlinien der Neurologen entsprechend reflektiert wird [6].

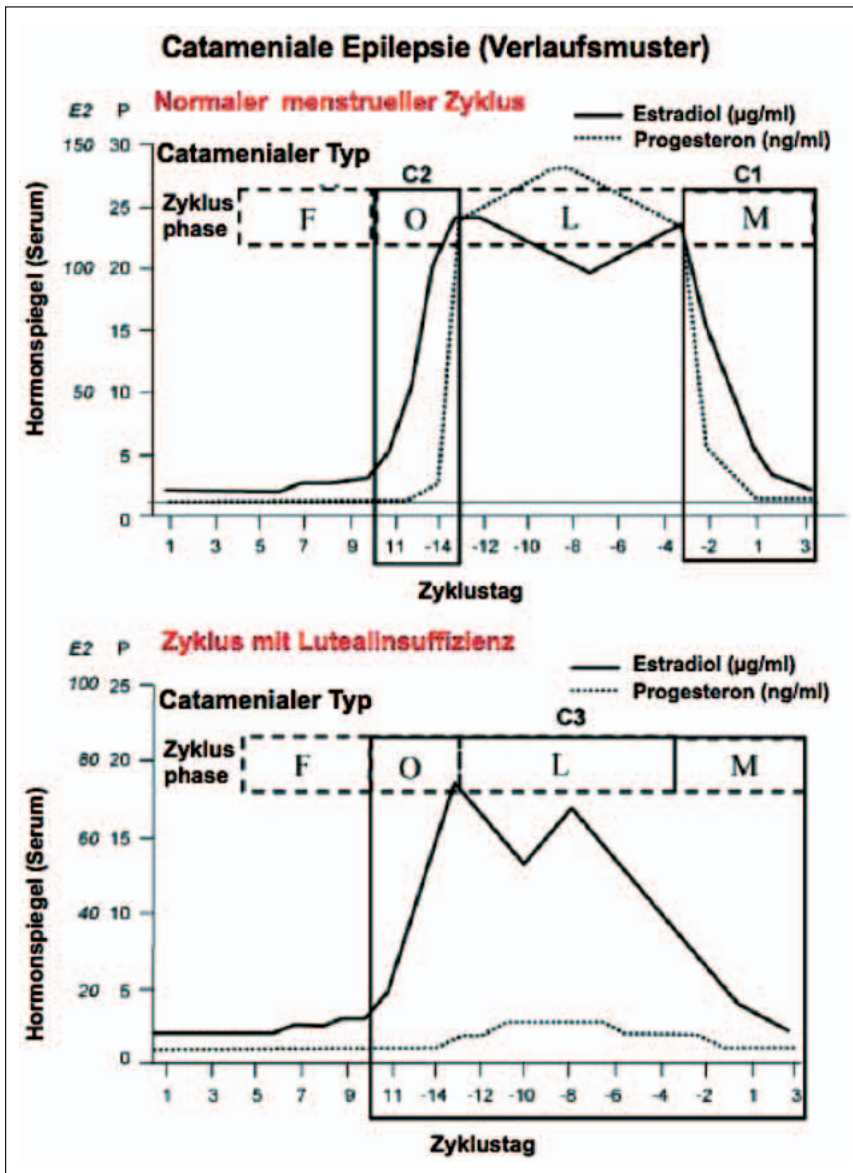


Abbildung 1: Zyklusabhängige Anfallshäufung. Nachdruck mit Genehmigung aus [7]. © Elsevier 2008.

## ■ Epilepsie und menstruel- ler Zyklus

Die physiologischen zyklusabhängigen Schwankungen von Östrogen und Progesteron können zu einer Häufung epileptischer Anfälle führen. Solche „katamenialen“ Anfälle werden im ovulatorischen Zyklus typischerweise periovulatorisch und prämenstruell, im anovulatorischen Zyklus in der gesamten zweiten Zyklushälfte beobachtet [7] (Abb. 1). Bei Frauen, die in der fertilen Phase unter einer katamenialen Epilepsie gelitten haben, beobachtet man häufig, dass es im Klimakterium mit dem Auftreten von Östrogendominanzphasen und Lutealphaseninsuffizienzen zu einer Verschlechterung der Anfallssituation kommen kann, die sich erst in der Postmeno-

pause mit Stabilisierung der hormonellen Situation wieder bessert [8, 9].

Tierexperimentell und im Rahmen klinischer Studien konnte gezeigt werden, dass Sexualsteroiden und ihre Metabolite die neuronale Erregbarkeit des ZNS beeinflussen: Östrogene können die Erregbarkeit erhöhen und die Krampfschwelle herabsetzen, Progesteron und insbesondere sein Metabolit Allopregnanolon ( $3\alpha$ -Hydroxy- $5\alpha$ -Pregnan-20-on) wirken hingegen antikonvulsiv. Hieraus erwachsen bei der Behandlung von Epilepsiepatientinnen therapeutische Optionen, wie z. B. der Einsatz von Progesteron (z. B. 100–200 mg p. o. 1–2× täglich) in der zweiten Zyklushälfte, wenn vermehrt Anfälle in der 2. Zyklushälfte beobachtet werden [10–12]. Die zykli-

sche Anwendung synthetischer Gestagene hat sich in Studien als nicht effektiv erwiesen. Positive Effekte wurden allerdings im Rahmen der Anwendung von hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat (MPA) bzw. Depot-MPA dokumentiert [13, 14]. Es wird allerdings vermutet, dass die beschriebene Anfallsreduktion nicht auf einen eigenständigen antiepileptischen Effekt des MPA zurückzuführen ist, sondern vielmehr Folge der Suppression der zyklusassoziierten hormonellen Schwankungen ist. Im Rahmen klinischer Studien konnte auch durch den Einsatz von GnRH-Analoga [15, 16] eine Verbesserung der Anfallsituation erreicht werden. Auch die kontinuierliche Einnahme oraler Kontrazeptiva zur Behandlung katamenialer Anfälle kann in Einzelfällen erfolgversprechend sein [17]. Unabhängig von der Wahl des Therapieregimes muss jedoch immer auf mögliche bilaterale Medikamenteninteraktionen zwischen der hormonellen und antiepileptischen Therapie geachtet werden. Wie bei allen anderen potenziell zyklusgebundenen Erkrankungen sollte der Entscheidung für eine hormonelle Intervention immer eine sorgfältige Diagnostik mittels eines möglichst über 2–3 Monate geführten Anfalls- und Regelkalenders vorausgehen.

## ■ Kontrazeption bei Frauen mit Epilepsie

Schon kurze Zeit, nachdem die ersten oralen hormonalen Kontrazeptiva auf den Markt gekommen waren, wurde über die ersten Kontrazeptionsversager aufgrund von Interaktionen zwischen den oralen Kontrazeptiva und den enzyminduzierenden antiepileptischen Medikamenten (EI-AED) (Abk.: enzyme inducing – antiepileptic drugs) berichtet. Der Fokus der Forschung lag seitdem in erster Linie darauf zu klären, ob ein bestimmtes Antiepiletikum die kontrazeptive Sicherheit der Pille beeinträchtigt oder nicht.

Mittlerweile hat sich jedoch gezeigt, dass aufgrund von Interaktionen zwischen hormonalen Kontrazeptiva und Antiepileptika nicht nur

1. die kontrazeptive Wirksamkeit der hormonalen Verhütung herabgesetzt sein kann, sondern
2. auch die Wirksamkeit der antiepileptischen Medikamente abnehmen kann.

Diese bilateralen Arzneimittelinteraktionen sind Patientinnen und behandelnden Ärzten häufig nicht bewusst: Anfälle oder ungewollte Schwangerschaften können die Folge sein.

Mittlerweile werden viele der ursprünglich als Antiepileptika entwickelten Medikamente auch in anderen Indikationen eingesetzt. Dies gilt z. B. für Lamotrigin (Phasenprophylaxe bipolarer Störungen), Topmax (Migräneprophylaxe) oder Pregabalin und Gabapentin (Schmerztherapie). Um eine optimale Therapie der Patientin zu gewährleisten, ist in solchen Situationen eine enge Kooperation zwischen behandelndem Neurologen/Psychiater und Gynäkologen essenziell.

### Ursache der Arzneimittelinteraktion

Antiepileptika werden zum Teil über die gleichen Stoffwechselwege metabolisiert, wie die zur Kontrazeption eingesetzten Sexualsteroiden. Es muss daher mit einer gegenseitigen Beeinflussung der Bioverfügbarkeit gerechnet werden. Das Ausmaß der Interaktion unterliegt zusätzlich individuellen genetischen Faktoren (genetischen Polymorphismen), Umweltfaktoren (z. B. Ernährung) und dem Einfluss gleichzeitig bestehender Erkrankungen, welche die Expression der hepatischen Isoenzyme verändern können.

Generell können den Interaktionen u. a. folgende Mechanismen zugrunde liegen (Tab. 2–4):

- Hepatische Enzyminduktion (Induktion von Cytochrom-P-450) mit Beschleunigung der Inaktivierung der kontrazeptiven Steroide und damit Abfall der Serumspiegel (z. B. durch Barbiturate, Desoxybarbiturate, Hydantoine, Carbamazepin)
- Stimulation der Glukoronidierung von Medikamenten durch Östrogene insbesondere Ethinylestradiol mit der Folge einer beschleunigten Clearance und damit Abnahme der Serumkonzentration des Antiepileptikums (z. B. bei Lamotrigin).
- Hemmung des enzymatischen Abbaus von Medikamenten durch orale Kontrazeptiva mit daraus folgender Wirkungs- und Nebenwirkungsverstärkung (z. B. Inhibition der Cytochrom-P-450-Monooxygenasen mit der Folge einer Erhöhung der Antiepileptikaspiegel z. B. des Phenytoins). Manche AED können sowohl als

**Tabelle 2a:** Arzneimittelmetabolisierende Enzyme des Cytochrom-P450-Enzymsystems (Metabolic Drug-Drug Interactions Associated with Antiepileptic Agents 2006) [18]

Genetische Familie	Genetische Unterfamilie Isoenzyme	Isoenzyme – Spezieller Gentyp
CYP1	CYP1A	CYP1A2
CYP2	CYP2A CYP2B CYP2C CYP2D CYP2E	CYP2A6 CYP2B6 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10, CYP2C18, CYP2C19 CYP2D6 CYP2E1
CYP3	CYP3A	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7
CYP4	CYP4A CYP4B CYP4F CYP4X CYP4Z	CYP4A11 CYP4B1 CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12 CYP4X1 CYP4Z1

**Tabelle 2b:** Enzyminhibitoren des CYP3A4-Systems (Metabolic Drug-Drug Interactions Associated with Antiepileptic Agents 2006) [18]

	Schwach	Mittel	Stark
CYP3A4	Erhöht die Exposition um weniger als das 2-Fache	Erhöht die Exposition um das 2–5-Fache	Erhöht die Exposition annähernd um das 5-Fache

**Tabelle 3:** Arzneimittelinteraktionen: Enzyminduktion durch Antiepileptika (Metabolic Drug-Drug Interactions Associated with Antiepileptic Agents 2006) [18].

Schwache Enzym-Induktoren (Isoenzyme)	Starke Enzym-Induktoren (Isoenzyme)	Wirkstoffe ohne Enzyminduktion
Felbammat (CYP3A4) [13, 14]	Carbamazepin (CYP1A2, 2C9, 3A4) [14]	Gabapentin
Lamotrigin (glucuronidation)	Phenobarbital (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4) [14]	Levetiracetam
Oxcarbazepin (CYP3A4/5) [14, 15]	Phenytoin (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4) [14]	Pregabalin
Topirammat (CYP3A4) [16]	Primidon (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4) [14]	Tiagabin
		Valproat
		Zonisamid

Valproat: Valproinsäure, Divalproex Natrium

**Tabelle 4:** Arzneimittelinteraktionen: Enzymhemmung durch Antiepileptika (Metabolic Drug-Drug Interactions Associated with Antiepileptic Agents 2006) [18].

Antiepileptischer Wirkstoff	Gehemmtes Isoenzym
Felbammat	CYP2C19
Oxcarbazepin	CYP2C19, CYP3A4/5
Topirammat	CYP2C19
Valproinsäure (Divalproex)	CYP2C9, CYP3A4, UGT

UGT: Uridin-Diphosphat-Glukuronosyl-Transferase

Enzyminduktor, als auch als Enzym-inhibitor wirken (Tab. 5).

- Änderung der Konjugation im Dünndarm. Die verschiedenen Angriffspunkte der Arzneimittelinteraktion

sind – was den enterohepatischen Kreislauf der Steroide betrifft.

Tabelle 6 informiert über den Einfluss verschiedener Medikamente auf die kon-

**Tabelle 5:** Antiepileptika. Nach [19].

Wirkstoff	Metabolismus	Blockierte Enzyme	Enzyminduktion <sup>a</sup>
Carbamazepin	3A4, 2B6, 2C8, 2E1, 2C9, 1A2, UGT2B7, ABCB1	?2C19	3A4, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, UGT1A4
Ethosuximid	3A4, Phase II	Nicht bekannt	?Pan-inducer
Felbamat	3A4, 2E1, ABCB1	2C19	3A4
Gabapentin	Wird unverändert im Urin ausgeschieden	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Lamotrigin	UGT1A4; wird unverändert im Urin ausgeschieden	Nicht bekannt	UGT1A4 (mild, Autoinduktion)
Levetiracetam	Non-P450-Phase-I-Hydrolyse	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Methsuximid	3A4, Phase II	Nicht bekannt	?Pan-inducer
Oxcarbazepin	3A4, ABCB1	2C19	3A4 <sup>b</sup> , UGT1A4 <sup>b</sup>
Phenobarbital	2C9, 2C19, 2E1; 25 % wird unverändert im Urin ausgeschieden	3A4, ?Phase II	UGTs, 3A4, 2C9, 2C19, 1A2, ?andere
Phenytoin	2C9, 2C19, UGT1A family, abcb1	Nicht bekannt	2B6, 2C9, 2C19, 3A4, UGT1A1, UGT1A4
Primidon	2C9, 2C19, 2E1; 25 % wird unverändert im Urin ausgeschieden	3A4, ?Phase II	UGTs, 3A4, 2C9, 2C19, 1A2, ?andere
Tiagabin	3A4, UGTs	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Topiramate	70 % wird unverändert im Urin ausgeschieden; Phase I, Phase II, ABCB1	2C19 <sup>b</sup>	Nicht bekannt; verringert Ethinylestradiol-Spiegel
Valproinsäure	Komplex: 2C9, 2C19, 2A6, UGT1A6, 1A9, 2B7, $\beta$ -Oxidation	2D6, 2C9, UGTs, 1A4, 1A9, 2B7, 2B15, epoxide hydroxylase	Nicht bekannt, obwohl einige Anzeichen von 3A4, ABCB1
Vigabatrin	wird hauptsächlich unverändert im Urin ausgeschieden	Nicht bekannt	Vermindert Phenytoin-Spiegel durch unbekanntem Mechanismus
Zonisamid	3A4, Azetylierung, Sulfonierung	Nicht bekannt	Nicht bekannt

UGT = uridine 5'diphosphate glucuronosyltransferase

<sup>a</sup> Fett gedruckter Buchstabe zeigte starke Induktion an; <sup>b</sup> Mittlere Hemmung oder Induktion; <sup>c</sup> Leichte Hemmung oder Induktion

trazeptive Wirksamkeit oraler hormonaler Verhütungsmethoden.

### Auswirkungen von Antiepileptika auf die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva

Werden enzyminduzierende Antiepileptika eingesetzt, wie z. B. die

- **starken CYP3A-Induktoren** Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon, oder die
- **schwachen CYP3A-Induktoren** Oxcarbazepin, Topiramate und Felbamat, kann es zu einer stark beschleunigten Metabolisierung der zur Kontrazeption eingesetzten Steroide und damit zu einer Reduktion der kontrazeptiven Sicherheit kommen. Dies gilt nicht nur für die als stark enzyminduzierend bekannten klassischen Antiepileptika wie z. B. das immer noch häufig eingesetzte Carbamazepin, sondern auch für die moderneren sogenannten „schwachen“ CYP3A-Induktoren wie z. B. Oxcarbazepin. So zeigte sich bei einer placebokontrollierten Crossover-Studie an 22 Frauen, die ein orales Kontrazeptivum mit 50 µg Ethinylestradiol (EE) und 250 µg Levonorgestrel (LNG) pro Tag einnahmen, unter einer Erhaltungsdosis von 1200 mg

**Tabelle 6:** Einfluss verschiedener Antiepileptika auf die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva.

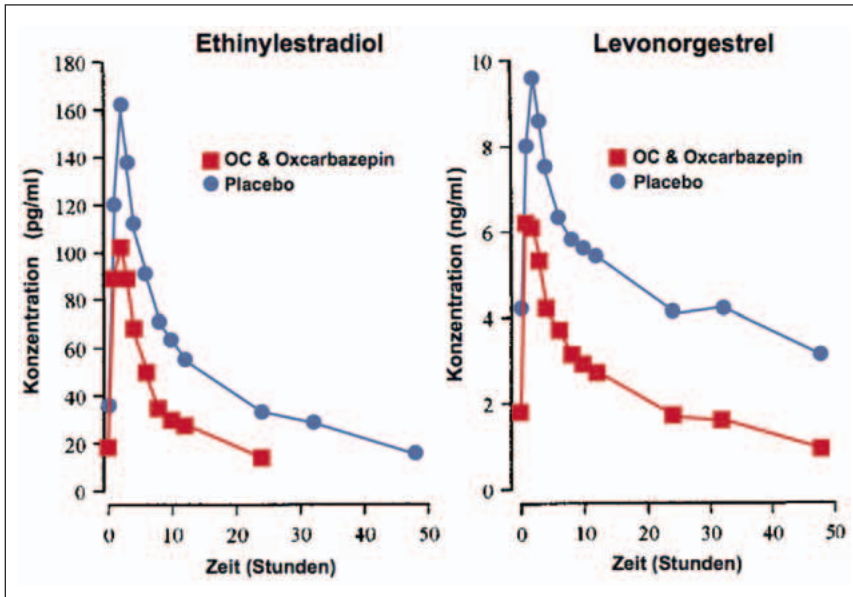
Kontrazeptive Wirkung eingeschränkt	Kontrazeptive Wirkung vermutlich nicht eingeschränkt
Carbamazepin [20–22]	Gabapentin [23]
Eslicarbazepin [24]	Lacosamid [24]
Felbamat [25]	Levetiracetam [26, 27]
Lamotrigin (geringfügig s. Text) [28, 29]	Pregabalin [30]
Oxcarbazepin [31, 32]	Tiagabin [33]
Phenobarbital [22, 34]	Valproat [35, 36]
Primidone (Desoxyphenobarbital)	Vigabatrin [37]
Phenytoin [21]	Zonisamid [39]
Rufinamid [38]	
Topiramate (dosisabhängig > 200 mg) [40–42]	

Oxcarbazepin täglich eine signifikante Reduktion der AUC von EE und LNG von bis zu fast 50 %. Auch Halbwertszeit und Spitzenspiegel von EE und LNG sanken signifikant ab. Ein Progesteronanstieg als Hinweis auf eine stattgehabte Ovulation wurde allerdings nicht beobachtet [32] (Abb. 2).

Von einer sicheren oralen Kontrazeption kann damit auch bei Einnahme dieser „schwach“ enzyminduzierend wirkenden Antiepileptika nicht ausgegangen werden.

Ogleich frühere Studien keine Wirkung von Lamotrigin auf die kontrazeptive Sicherheit zeigten, ergaben neuere pharmakokinetische Studien bei gesunden Frauen einen klinisch relevanten Einfluss von 300 mg Lamotrigin tägl. auf kombinierte orale Kontrazeptiva (30 µg Ethinylestradiol auf 150 µg Levonorgestrel): Die Fläche unter der Kurve (AUC) und die maximale Plasmakonzentration von Levonorgestrel nahmen ab, während die Ethinylestradiol-Pharmakokinetik durch Lamotrigin nicht be-





**Abbildung 2:** Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel bei 16 gesunden Frauen, die eine orale hormonales Kontrazeptivum einnehmen mit 50 µg Ethinylestradiol/250 µg Levonorgestrel während einer Komedikation mit Oxcarbazepin (OCBZ, 1200 mg/die) oder ein Placebo (PL). Nachdruck mit Genehmigung aus [32].

einflusst wurde (Abb. 3). FSH- und LH-Konzentrationen stiegen an (um das 4,7- bzw. 3,4-Fache), was darauf hinweist, dass die Suppression auf die hypothalamische hypophysäre Achse abnimmt [43]. Obgleich durch die Messung von Progesteron im Serum eine Ovulation nicht gezeigt werden konnte, kann eine kontrazeptive Sicherheit nicht garantiert werden, insbesondere wenn höhere Dosen von Lamotrigin oder andere Kontrazeptiva, die andere Gestagene enthalten, eingesetzt werden.

Generell gilt, dass die Ergebnisse von Interaktionsstudien zwischen hormonalen Kontrazeptiva und Antiepileptika

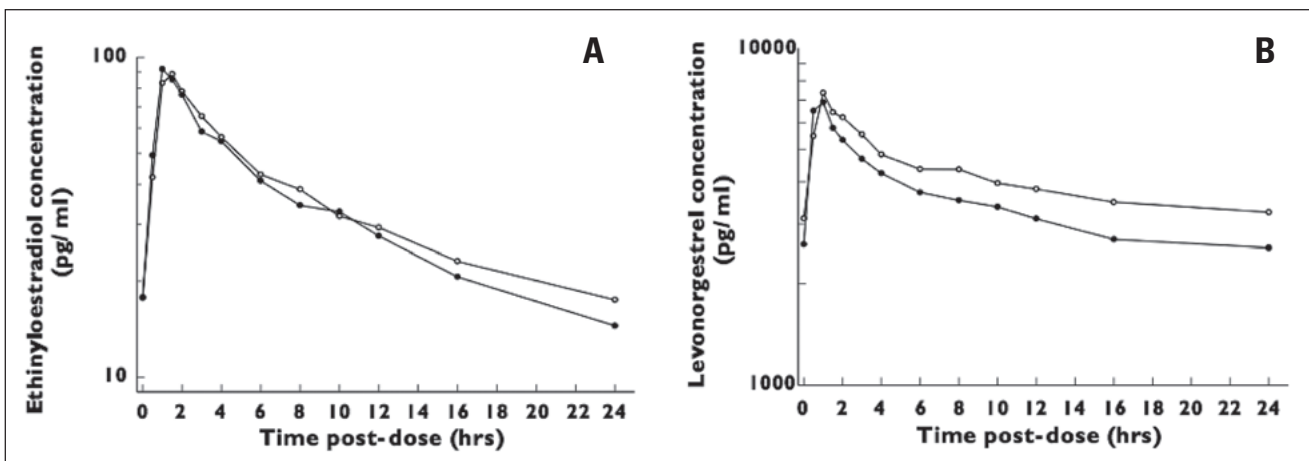
nicht generalisiert werden dürfen. Zwar ist die Auswirkung von enzyminduzierenden Antiepileptika auf den Ethinylestradiolspiegel relativ gut untersucht, sehr viel weniger ist aber über ihren Einfluss auf die verschiedenen Gestagene bekannt. Meistens wurden nur Levonorgestrel- oder Norethisteronacetat-haltige orale Kontrazeptiva untersucht. Zu den neueren Gestagenen gibt es nur wenige Daten. Da die verschiedenen Gestagene jedoch nicht einheitlich abgebaut werden, besteht immer die Möglichkeit andersartiger Interaktionen, sodass man mit der Übertragung der Ergebnisse einer spezifischen Studie mit einem definierten oralen Kontrazeptivum

auf ein anderes Kontrazeptivum mit einem anderen Gestagen sehr zurückhaltend sein sollte. Das trifft auch auf die Wirkung von AEDs mit höheren täglichen Dosierungen zu, als jene, die zuvor in den bekannten Interaktionsstudien verwendet wurden. Auch wenn Kombinationstherapien mit mehreren Antiepileptika eingesetzt werden, besteht immer die Möglichkeit, dass neue, bisher nicht bekannte Interaktionen auftreten.

### Studien zur Beeinflussung der Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva durch Lamotrigin

Da Lamotrigin aufgrund seines günstigen Teratogenitätsprofils (s. u.) eines der bei jungen Frauen im reproduktiven Alter am häufigsten eingesetzten Antiepileptika ist, soll hier noch einmal differenziert auf die Ergebnisse der bisher veröffentlichten Studien zur Beeinflussung der kontrazeptiven Sicherheit bei gleichzeitiger Anwendung von Lamotrigin eingegangen werden:

- Die Steady-State-Dosierung von 300 mg Lamotrigin hatte keinen Einfluss auf die Ethinylestradiol-Komponente eines oralen Kombinationskontrazeptivums mit 30 µg Ethinylestradiol auf 150 µg Levonorgestrel. Es wurde jedoch ein mäßiger Anstieg der Clearance der Levonorgestrel-Komponente beobachtet, wodurch AUC (Fläche unter der Kurve) und C<sub>max</sub> (max. Serumspiegel) von Levonorgestrel um durchschnittlich 19 % bzw. 12 % sanken (Abb. 3) [43]. Die Messungen von FSH, LH und Östradiol im Serum während der



**Abbildung 3:** Median (n = 16) Ethinylestradiol im Plasma (Tag 21) (○), Ethinylestradiol + Lamotrigin (Tag 105) (●) (A) und Levonorgestrel allein (Tag 21) (○), Levonorgestrel + Lamotrigin (Tag 105) (●) (B) Zeit-Konzentrationsprofile nach oraler Gabe des kombinierten oralen Kontrazeptivums allein (n = 16) oder mit Lamotrigin. Nachdruck mit Genehmigung aus [43].

Studie zeigten bei einigen Frauen einen teilweisen Verlust der Unterdrückung der hormonellen Aktivität des Eierstocks, wobei die Messung des Serum-Progesterons zeigte, dass es bei keiner der 16 Frauen zu einem Eisprung kam. Der Einfluss des mäßigen Anstiegs der Clearance von Levonorgestrel und die Änderungen der Serumkonzentrationen von FSH und LH auf die Aktivität des Eierstocks ist unklar, jedoch kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass diese Änderungen bei einigen Patientinnen, die Hormonpräparate einnehmen, zu einer Verminderung der kontrazeptiven Wirksamkeit führen kann [43].

- In einer früheren offenen, Cross-over-Studie an 12 gesunden weiblichen Freiwilligen wurde die Pharmakokinetik eines Kombinationspräparates (Ethinylestradiol 30 µg/Levonorgestrel 150 µg) in Komedikation mit Lamotrigin 150 mg/d untersucht [28]. Die Patientinnen wurden für 3 Menstruationszyklen beobachtet, wobei Lamotrigin 150 mg/d von Tag 22 des ersten Zyklus bis Tag 7 des zweiten Zyklus gegeben wurde. An Tag 5–8 des zweiten Zyklus betrug der Serumspiegel von Ethinylestradiol und Levonorgestrel 89 % (95 %-CI: 78–102 %) und 101 %-CI: 90–112 %) des Wertes in den Kontrollzyklen. Das Plasma-Progesteron an den Tagen 15–16 blieb unterhalb des postovulatorischen Bereiches. Es wurden keine Veränderungen der Menstruation beobachtet.
- Andere Dosierungen wurden nicht untersucht und es wurden keine Studien mit anderen Hormonpräparaten durchgeführt.

### **Einfluss von hormonalen Kontrazeptiva auf die Wirksamkeit von Antiepileptika**

Die meisten Arzneimittelinteraktionsstudien haben sich mit dem Einfluss von enzyminduzierenden Antiepileptika auf die kontrazeptive Sicherheit beschäftigt. Man weiß sehr viel weniger über die Folgen der Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva auf die Wirksamkeit von Antiepileptika, was überraschend ist, da seit Langem bekannt ist, dass orale Kontrazeptiva einen starken Einfluss auf arzneimittelmetabolisierende Enzyme haben. Lamotrigin war das erste Antiepileptikum, das in dieser Hinsicht un-

tersucht wurde: Die Komedikation mit einem Ethinylestradiol-haltigen hormonalen Kontrazeptivum führt zu einer klinisch relevanten Abnahme der Lamotriginspiegel [44].

Der Lamotriginspiegel nimmt im Verlauf der Pilleneinnahme um etwa 50 % ab und steigt im pilleneinnahmefreien Intervall regelhaft wieder auf um die 80 % des Ausgangswertes an. Diese Schwankungen des Lamotriginspiegels können für die Patientin relevante Folgen haben z. B. in Form eines erhöhten Anfallsrisikos, insbesondere in der 2. und 3. Woche der Pilleneinnahme. Die Zugabe ethinylestradiolhaltiger hormonaler Kontrazeptiva kann auch bei seit langem unter einer bestimmten Dosis anfallsfreien Patientinnen plötzlich zum Wiederauftreten von Anfällen führen. Bei Neueinstellungen auf Lamotrigin bei bereits bestehender Anwendung ethinylestradiolhaltiger Pillen wird gelegentlich auch beobachtet, dass nur sehr zögerlich ausreichende Lamotriginspiegel erreicht werden und sich die Medikamenteneinstellung sehr viel schwieriger und langwieriger gestaltet, als dies normalerweise üblich ist. Da es in der Pilleneinnahmepause zu dem oben beschriebenen Anstieg des Lamotriginspiegels kommt, werden von den Patientinnen manchmal – meist gegen Ende des pillenfreien Intervalls – auch konzentrationsabhängige Störwirkungen wie z. B. Schwindel berichtet.

Auch in der Schwangerschaft kann es zu einem klinisch relevanten Abfall des Lamotriginspiegels kommen. Postpartal steigt der Spiegel innerhalb weniger Tage wieder an.

Ursache dieser individuell stark unterschiedlich verlaufenden Blutspiegelschwankungen dürfte eine Induktion der UGT1A4 durch Östrogene, insbesondere Ethinylestradiol sein, einem Enzym, das für die Glukuronidierung und damit für den Abbau von Lamotrigin verantwortlich ist.

Erste Untersuchungen lassen vermuten, dass die Einnahme ethinylestradiolhaltiger hormonaler Kontrazeptiva auch zu einer geringfügigen Abnahme des Valproatpiegels führen kann [45, 46]. Inwieweit diesem Ergebnis auch eine klinische Relevanz zukommt, ist bislang nicht geklärt.

### **Studien zur Beeinflussung der Wirksamkeit von Lamotrigin durch hormonale Kontrazeptiva**

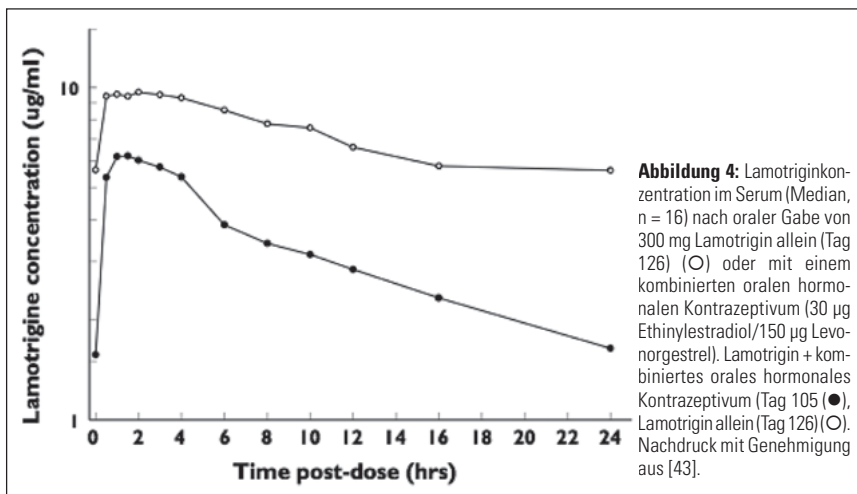
Nachdem auch eine Querschnittsstudie von Sabers et al. 2003 [47] eine Senkung des Lamotriginserumspiegels durch die Gabe von oralen Kontrazeptiva nahegelegt hatte, wurde eine offene klinische Studie an 22 gesunden weiblichen Freiwilligen durchgeführt, in der die Effekte eines Kombinationspräparates (Ethinylestradiol 30 µg + Levonorgestrel 150 µg) auf die Pharmakokinetik und Verträglichkeit von Lamotrigin (300 mg/d) und umgekehrt die Effekte von Lamotrigin auf die Pharmakokinetik des oralen Kontrazeptivums untersucht wurden [43, 48].

Die Daten von 16 der 22 Patientinnen gingen in die Analyse ein. Die AUC von Lamotrigin nahm während der Komedikation mit dem Kontrazeptivum um durchschnittlich 52 %, die  $C_{max}$  um durchschnittlich 39 % ab (Abb. 4). Diese Änderungen wurden als klinisch relevant angesehen. Die Tal-Serumspiegel von Lamotrigin stiegen während der „Pilleneinnahme“ (einwöchige Einnahme des inaktiven Präparates) kontinuierlich an und waren am Ende dieser Woche etwa doppelt so hoch wie am Ende der Einnahme des aktiven Präparates (Beginn der „Pilleneinnahme“). Allerdings war auch am Ende der „Pilleneinnahme“ noch eine induzierte Glukuronidierung nachweisbar.

Diese Daten wurden in verschiedenen retro- und prospektiven Studien bestätigt bzw. erweitert:

Stodieck und Schwenkhagen [49] untersuchten bei 26 Frauen prospektiv die Effekte verschiedener oraler Kontrazeptiva und eines Vaginalringes (Ethinylestradiol/Etonogestrel) auf die Lamotriginserumkonzentrationen. Unter dem Kombinationspräparat nahmen die Lamotriginserumspiegel um 25–70 %, bei Anwendung des Vaginalrings um 15–50 % ab. Ein Abfall des Lamotriginserumspiegels um mindestens 20 % wurde bei den meisten Patientinnen bereits nach 1–3 Tagen beobachtet. Diese Effekte wurden in allen 3 untersuchten Menstruationszyklen bestätigt.

Reimers et al. [50] verglichen offen und prospektiv die Lamotriginserumkonzentrationen in 3 verschiedenen Kontrazeptiv-



tiven Regimen: Die mittlere Tagesdosis von Lamotrigin war unter Komedikation mit Ethinylestradiol mit 225 mg/d niedriger als unter einem nur Gestagen-haltigen Kontrazeptivum (323 mg/d) und unter einer nicht-hormonellen Kontrazeption (291 mg/d). Auch das mediane Verhältnis von Lamotrigin zur resultierenden Serumkonzentration war signifikant niedriger unter Komedikation mit einem Ethinylestradiol-haltigen Kontrazeptivum ( $p = 0,003$ ), jedoch nicht signifikant verschieden unter dem nur Gestagen-haltigen Kontrazeptivum.

Vanderkolk et al. [51] berichteten über vorläufige Ergebnisse einer prospektiven Studie an 14 Patientinnen: Als Kontrazeptiva kamen Ethinylestradiol 30 µg/Drospirenon 3 mg ( $n = 4$ ), Ethinylestradiol 35 µg/Norgestimat ( $n = 3$ ), Mestranol 50 µg/Norethindron 1 mg ( $n = 2$ ), Ortho-Novum® von Ortho-McNeil (keine exakte Produktinformation erhältlich,  $n = 2$ ), Ethinylestradiol 20 µg/Desogestrel 0,15 mg ( $n = 1$ ), Ethinylestradiol 20 µg/Norethisteron 1 mg ( $n = 1$ ) und Ethinylestradiol 35 µg/Norgestimat 0,25 mg ( $n = 1$ ) zur Anwendung. Es fanden sich keine statistischen Unterschiede der Lamotriginserumspiegel in der Mitte des Zyklus verglichen mit dem Ende des Einnahmezyklus (Ende der „Pillenpause“).

Browning et al. [52] verglichen die Lamotriginserumspiegel von 25 Patientinnen, die ein Kombinationspräparat einnahmen, mit denen von 34 Patientinnen am Ende der „Pillenpause“ bzw. unter einem nur Gestagen-haltigen Kontrazeptivum und fanden eine um 44 % höhere

Lamotriginclearance unter dem Kombinationspräparat ( $p < 0,005$ ).

Contin et al. [53] untersuchten in einer prospektiven Untersuchung 8 Patientinnen, die mit Lamotrigin und verschiedenen oralen Kontrazeptiva behandelt wurden. Zwei Patientinnen wurden zusätzlich mit Oxcarbazepin bzw. Levetiracetam behandelt. Sechs der 8 Patientinnen wiesen am Ende der „Pillenpause“ höhere Lamotriginserumkonzentrationen auf als am Ende der Gabe des aktiven Hormonpräparates. Die medianen Lamotriginserumkonzentrationen waren am Ende der „Pillenpause“ signifikant höher als unter der Gabe des aktiven Hormonpräparates (2,7 µg/ml vs. 2,3 µg/ml;  $p = 0,02$ ). Der mediane prozentuale Anstieg betrug 27 % (0–100 %). Bei 2 Patientinnen wurden keine Veränderungen beobachtet. Die Patientinnen berichteten über keine Nebenwirkungen oder Veränderungen der Anfallsfrequenz während der beiden Behandlungsphasen.

Christensen et al. [54] untersuchten in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studie bei Epilepsiepatientinnen (18–40 Jahre alt) die Interaktionen einer Lamotriginmonotherapie mit einem Kombinationskontrazeptivum. Patienten wurden zu einer 4-phasigen Behandlung mit einem kombinierten Kontrazeptivum (Ethinylestradiol 35 µg/Norgestimat 250 µg) oder Placebo zusätzlich zu einer Barriere-methode randomisiert. Jede Behandlungsphase bestand aus einer 21-tägigen Behandlung gefolgt von einer 7-tägigen Pause. Während der Phasen 1 und 3 erhielten alle Patientinnen das Kontrazeptivum,

während in den Phasen 2 und 4 das Kontrazeptivum oder ein Placebo gegeben wurde. Von 13 Patientinnen beendeten 7 die Studie: Die mittlere Lamotriginkonzentration war nach einer 3-wöchigen Behandlung mit Placebo gegenüber der Gabe des Kontrazeptivums um 84 % erhöht (95 %-CI: 45–134 %). Während der beiden 7-tägigen Pausen stiegen die Lamotriginkonzentrationen um 73 % (zwischen Phase 1 und 2) bzw. um 68 % (zwischen Phasen 3 und 4) an. Drei Patientinnen berichteten über Anfälle während der Behandlung mit oralen Kontrazeptiva. Unter der Behandlung mit Placebo wurden keine Anfälle dokumentiert.

Öhmann et al. [55] verglichen die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin (LTG) und seinem Hauptmetaboliten Lamotrigin-2-N-Glucuronid (2-N-GLUC) bei 31 Frauen, welche orale Kontrazeptiva einnahmen und 12 Frauen, die mit einem Levonorgestrel-freisetzenden Intrauterinsystem (LNG-IUS) verhüteten sowie 20 Kontrollen. Im Hinblick auf das Verhältnis von LTG-Dosis zu Plasmakonzentration (D/C) oder N-2-GLUC zu LTG (N-2-GLUC/LTG) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollen und den LNG-IUS-Anwenderinnen. Das LTG-Dosis/Plasmaverhältnis war jedoch bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, um 56 % höher (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung [SD]:  $83 \pm 47$  % vs.  $53,0 \pm 24,2$  %;  $p < 0,01$ ). Auch das N-2-GLUC/LTG-Verhältnis lag bei den Pillenanwenderinnen um 82 % höher.

Schwenkhagen und Stodieck [56] fanden in einer prospektiven Studie bei 7 von 10 Patientinnen unter einem rein Gestagen-haltigen Kontrazeptivum (kontinuierliche Gabe von Desogestrel 75 µg über 12 Wochen) einen Anstieg der Lamotriginserumspiegel von mehr als 20 % (0–96 %, Median 32 %). Einige Patientinnen gaben 1–3 Stunden nach der Gabe von Lamotrigin dosisabhängige Nebenwirkungen an (Doppelbilder, Ataxie, Schwindel). Warum es zu diesem unerwarteten Anstieg des Lamotriginserumspiegels kam, ist unklar. Möglicherweise wird der Abbau von Lamotrigin durch die Zugabe von Desogestrel gehemmt.

Stodieck und Schwenkhagen [57] evaluierten prospektiv ein Schema zur Dosis-

anpassung von Lamotrigin zu Beginn einer Therapie mit oralen Kontrazeptiva (Langzyklustherapie, d. h. kontinuierliche Gabe von Ethinylestradiol 30 µg und Dienogest 2 mg oder Drospirenon 3 mg für mindestens 42 Tage) bei 10 Frauen mit gut eingestellter Epilepsie. Das Dosierungsschema sah Dosissteigerungen von Lamotrigin auf 125 % an Tag 3, 150 % an Tag 7 und 175 % an Tag 10 der Kontrazeptivagabe vor. An den Tagen 22–25 konnte die Lamotrigindosis abhängig von den Serumkonzentrationen angepasst werden. Bei allen 10 Patientinnen erwiesen sich die Lamotrigin-Serumspiegel während der ersten 20 Tage als stabil mit Schwankungen von –19 % bis +32 % (Median –4 %). An den Tagen 22–25 wurde die Dosis bei einer Patientin um 150 % reduziert und bei 2 Patientinnen um 200 % gesteigert. Es wurden keine dosisabhängigen Nebenwirkungen oder Verluste der Anfallskontrolle beobachtet. Acht Patientinnen verblieben unter der Langzyklustherapie für 65–198 Tage und zeigten nach Tag 40 Schwankungen der Lamotrigin-Serumspiegel von ≤ 15 %. Zwei Patientinnen brachen die Langzyklustherapie ab (Durchbruchblutungen nach 42 Tagen bzw. kein weiterer Bedarf für Kontrazeption nach 63 Tagen).

### Welches Vorgehen empfiehlt sich, wenn Patientinnen Lamotrigin und ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum bekommen sollen?

Weitere Empfehlungen (Schwenkhagen u. Stodieck):

- Hormonelle Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol enthalten (Kombinationspillen, Vaginalring (NuvaRing®) oder Hormonpflaster (Evra®) können zu klinisch relevanten Schwankungen der Lamotrigin-Spiegel führen, die mit einer Verschlechterung der Anfallskontrolle einhergehen. Welche Effekte Estradiolvalerathaltige Präparate (z. B. Qlaira®) auf den Lamotrigin-Spiegel haben, wird zur Zeit untersucht. Es wird vermutet, dass sich auch hier eine gewisse Reduktion des Lamotrigin-Spiegels zeigen wird, auch wenn diese vermutlich nicht so ausgeprägt ist, wie unter zuvor unter Ethinylestradiolhaltigen Präparaten beobachtet.
- Der einfachste Weg, die Lamotrigin-Spiegel und damit auch die Anfallskontrolle zu stabilisieren und eine

Überdosierung zu vermeiden, ist die kontinuierliche Anwendung der hormonellen Kontrazeptiva ohne Einnahme- bzw. hormonfreies Intervall. Da der Ethinylestradiol-abhängige Abfall der Lamotrigin-Spiegel rasch, wenige Tage nach Beginn der hormonellen Kontrazeption, auftritt, kann es im Einzelfall sinnvoll sein, mit dem Beginn der Dosisanpassung schon etwa eine Woche nach dem Start der hormonalen Kontrazeption zu beginnen. In der Regel wird nicht mehr als eine Verdoppelung der initialen Lamotrigindosis notwendig, um die Lamotrigin-Spiegel und damit die Anfallskontrolle aufrechtzuerhalten.

*Anmerkung:* Lamotrigin wird nicht nur zur Therapie epileptischer Anfälle, sondern z. B. auch zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen eingesetzt. Auch in dieser Situation muss ggf. über eine Anpassung der Lamotrigindosierung nachgedacht werden, falls eine Verhütung mit einem hormonalen Kontrazeptivum begonnen werden soll.

### Wie lässt sich die kontrazeptive Sicherheit bei Einnahme von enzyminduzierenden Antiepileptika (EI-AED) verbessern?

Im Hinblick auf die Verbesserung der kontrazeptiven Sicherheit wurde bisher empfohlen, dass Frauen, die EI-AEDs nehmen, Kontrazeptiva anwenden sollten, die mindestens 50 µg Ethinylestradiol enthalten. Dieser Rat ist aus 2 Gründen problematisch:

1. Es gibt keine Daten in der Literatur, die zeigen, dass die höhere Dosis Ethinylestradiol (EE) pro Tablette und Tag zu einer Verbesserung der kontrazeptiven Sicherheit führt als die niedrigeren EE-Dosierungen. Es wurde aber über Schwangerschaften berichtet, die unter 50 µg EE-haltigen Kontrazeptiva bei Frauen unter Behandlung von EI-AEDs eintraten.
2. Die Empfehlung ist nicht plausibel, da die zur sicheren Ovulationshemmung benötigte Dosis bei 100 µg EE pro Tag liegt [58]. Eine Anhebung der täglichen EE-Dosis auf 50 µg bleibt weit unter dieser Dosierung.

In den modernen Mikropillen wird der ovulationshemmende Effekt in erster Linie durch die Gestagene gewährleistet. Ihre Dosierung liegt typischerweise bei

**Tabelle 7:** Ovulationshemmdosen ausgewählter Gestagene. Nach [59].

Gestagen	Dosis (mg/Tag)
Chlormadinonacetat	1,7
Cyproteronacetat	1,0
Desogestrel/3-Keto-Desogestrel	0,06
Dienogest	1,0
Drospirenon	2,0
Gestoden	0,04
Levonorgestrel	0,06
Norethisteron	0,4
Norethisteronacetat	0,5
Nomegestrolacetat	5,0

der 1,5-fachen bis doppelten Ovulationshemmdosis. Die östrogene Komponente liegt weit unterhalb der Ovulationshemmdosis. Ihre Bedeutung liegt in einer guten Zykluskontrolle, zusätzlich verstärken die Östrogene aber auch die ovulationshemmende Wirkung der Gestagene. Somit ergeben sich folgende Möglichkeiten zur Optimierung der kontrazeptiven Sicherheit bei Komedikation mit EI-AED:

- Die Anwendung eines stark Gestagen betonten kombinierten oralen Kontrazeptivums, in dem der Gestagenanteil dauerhaft deutlich oberhalb der Ovulationshemmdosis liegt, also derjenigen Dosis die bei alleiniger Gabe die Ovulation bereits unterdrückt (Tab. 7).
- Zusätzlich sollte das Präparat kontinuierlich ohne das sonst übliche 4–7-tägige hormonfreie Intervall angewandt werden, da hierdurch die ovarielle Funktion nachhaltiger supprimiert und die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer Ovulation kommt, reduziert wird. Kommt es bei kontinuierlicher Einnahme eines solchen stark Gestagen-betonten oralen Kontrazeptivums zu einer beschleunigten Metabolisierung, besteht zumindest die Möglichkeit, dass die Kontrazeption noch über einen noch verbliebenen „Minipilleneffekt“ (z. B. gestörte Eindickung des zervikalen Mukus, Beeinflussung des Endometriums) erhalten bleibt.

Trotz Verbesserung der kontrazeptiven Wirksamkeit der Kombinationspille durch die oben beschriebenen Maßnahmen, kann eine 100%ige kontrazeptive Sicherheit bei Frauen mit Epilepsie unter Einnahme EI-AEDs nicht garantiert werden, sodass ggf. zusätzliche kontra-



zeptive Methoden, wie z. B. Kondome als Barrieremethoden ergriffen werden sollten.

#### Therapieempfehlungen nach GlaxoSmithKline (2008):

Der behandelnde Arzt sollte Frauen, die während der Behandlung mit Lamotrigin mit der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums beginnen oder ein orales Kontrazeptivum absetzen, sorgfältig überwachen und gegebenenfalls die Lamotrigindosis anpassen.

- a) Beginn der Behandlung mit Lamotrigin bei Patientinnen, die bereits orale Kontrazeptiva einnehmen: Bei bereits bestehender Einnahme oraler Kontrazeptiva (ohne begleitende Gabe von Enzyminduktoren wie z. B. Carbamazepin oder einem Enzyminhibitor wie Valproat), sollte eine Anpassung des Aufdosierungsschemas für Lamotrigin nicht notwendig sein. Die Aufdosierung sollte entsprechend der Empfehlung für die Monotherapie bzw. Zusatzbehandlung erfolgen und darauf basieren, ob Lamotrigin zusätzlich zu einem Hemmer der Glukuronidierung von Lamotrigin (z. B. Valproinsäure) oder zusätzlich zu einem Induktor der Glukuronidierung von Lamotrigin (z. B. Carbamazepin oder Phenytoin) oder aber ohne diese begleitenden Medikamente verabreicht wird.
- b) Beginn der Behandlung mit oralen Kontrazeptiva bei Patientinnen, die bereits Lamotrigin als Erhaltungsdosis einnehmen und KEINE Induktoren der Glukuronidierung von Lamotrigin einnehmen: Die Lamotrigindosis muss in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen möglicherweise bis auf das 2-Fache erhöht werden.
- c) Ende der Behandlung mit oralen Kontrazeptiva bei Patientinnen, die bereits Lamotrigin als Erhaltungsdosis einnehmen und KEINE Induktoren der Glukuronidierung von Lamotrigin einnehmen: Die Erhaltungsdosis von Lamotrigin muss in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen möglicherweise bis auf 50 % reduziert werden. Andere orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien wurden

nicht untersucht, obgleich diese möglicherweise in ähnlicher Weise die Pharmakokinetik von Lamotrigin beeinflussen können.

Bitte weisen Sie Ihre Patientinnen, die Lamotrigin einnehmen, darauf hin, dass Sie sie über den Beginn oder die Beendigung der Einnahme oraler Kontrazeptiva oder weiblicher Hormone informieren. Ebenso sollten Sie die Patientinnen bitten, Änderungen ihres Menstruationszyklus unter der Einnahme von Lamotrigin sofort zu berichten.

### **Sind Gestagen „mono“ Präparate eine Alternative?**

#### Klassische Minipille (ohne Ovulationshemmung) – Gestagendosierung unterhalb der Ovulationshemmdosis

Bei den Gestagen-„mono“-Verfahren ist die kontrazeptive Wirkung dosisabhängig. Die sogenannten „Minipillen“ (auch als „Progestin-only-pills“ [POPs] bezeichnet), enthalten eine Gestagendosierung unterhalb der Ovulationshemmdosis, bspw. 30 µg Levonorgestrel/Tag. Hauptwirkmechanismen sind die peripheren Effekte der Gestagene auf Zervix (Viskositätszunahme), Endometrium (Proliferationshemmung und nicht phasengerechte Transformation) und Tube (Störung der Motilität und des Eitransportes). Die Ovulation wird nicht zwingend verhindert. Um kontrazeptiv wirken zu können, müssen die Minipillen daher kontinuierlich ohne pillenfreies Intervall eingenommen werden. Aufgrund der sehr niedrigen Dosis sind Minipillen für Frauen die EI-AED einnehmen ungeeignet.

#### Östrogenfreie Ovulationshemmer und Hormonimplantate – Gestagendosierung im Bereich der Ovulationshemmdosis

Der Östrogenfreie Ovulationshemmer Cerazette® enthält grade soviel Desogestrel (75 µg Desogestrel/Tag), dass die Ovulation in nahezu allen Zyklen unterdrückt wird. In der Regel bleibt aber noch eine gewisse Follikelentwicklung und damit auch endogene Östradiolproduktion vorhanden. Ähnlich verhält es sich mit dem subkutan am Oberarm zu implantierenden Etonogestrel- (aktiver 3-Keto-Metabolit von Desogestrel-) freisetzenden Stäbchen Implanon®. Es enthält 68 mg Etonogestrel, das 3 Jahre lang freigesetzt wird. Selbst wenn Implantate eine hohe kontrazeptive Sicher-

heit in der allgemeinen Bevölkerung, die keine EI-AEDs einnimmt, aufweisen, gibt es mittlerweile einige Berichte über das Versagen dieser Methode, wenn auch EI-AED eingenommen werden [60, 61]. In Australien wurden nach Beginn der Vermarktung von Implanon® in den ersten 3 Jahren 218 ungewollte Schwangerschaften auf 204.486 Implantate dokumentiert. Dies entspricht etwa einer Versagerquote von 1:1000. Acht dieser Kontrazeptionsversager wurden bei Frauen, die auch EI-AED einnahmen, beobachtet (davon 7 unter Anwendung von Carbamazepin) [62]. Daher können die mittelhoch dosierten Gestagen-„Mono“-Verfahren bei Frauen die EI-AED anwenden, nicht empfohlen werden.

### **Hochdosierte Gestagen-Depotspritzen**

Die hochdosierten, injizierbaren Depot-Gestagenpräparate, wie z. B. Depo-Clinovir®, (Medroxyprogesteronacetat 150 mg) oder Noristerat® (Norethisteronenanthat 200 mg) sind hochwirksame Kontrazeptiva. Auch wenn es sehr wahrscheinlich ist, dass diese Verfahren aufgrund der sehr hohen parenteral applizierten Gestagendosis auch bei Frauen, die die EI-AEDs einnehmen, wirksam sind, gibt es keine Studien, die dies belegen. Aufgrund dieser Unsicherheit wird gelegentlich empfohlen, die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen (z. B. von 12 auf 10 Wochen) zu verkürzen, um die kontrazeptive Sicherheit zu verbessern. Aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen zählen diese Präparate aber auch bei Frauen, die EI-AED einnehmen, nicht zu den kontrazeptiven Methoden der ersten Wahl. So hat DMPA eine negative Wirkung auf die Knochendichte und kann somit möglicherweise die Entwicklung einer Osteoporose fördern [63–67].

Die „Peak bone mass“ wird unter Umständen bei jugendlichen Mädchen nicht erreicht. Weiterhin tritt die Fertilität nach Absetzen der Präparate eventuell verzögert ein, d. h. erst nach mehreren Monaten, in einigen Fällen sogar erst nach einem Jahr oder später [68]. Weitere Nebenwirkungen können Gewichtszunahme, Hautprobleme, wie Akne oder Haarausfall, oder depressive Verstimmungen sein. Daher sollten Depotpräparate bei Frauen unter EI-AEDs nur nach sorgfältiger individueller Risiko-Nutzen-Abwägung verordnet werden.

## Sind IUDs oder das Levonorgestrel IUS eine Alternative für Frauen mit Epilepsie?

Die klassischen Intrauterinpressare aus Kupfer oder das neuere Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinsystem IUS (Mirena®) sind nach Angaben der WHO eine Alternative für Frauen, die unter einer Epilepsie leiden.

Das IUS Mirena® besitzt ein Steroidreservoir, welches 52 mg Levonorgestrel enthält. Pro Tag werden 20 µg Levonorgestrel in das *Cavum uteri* abgegeben. Mit der Zeit nimmt die Freisetzungsrate langsam auf 15 µg/Tag ab. Die kontrazeptive Wirkung beruht hauptsächlich auf lokalen Mechanismen, wie einer Beeinflussung des endometrialen Wachstums und einer Verdichtung des zervikalen Mukus. Aufgrund der lokalen intrauterinen kontrazeptiven Wirkung des IUS ist es theoretisch sehr unwahrscheinlich, dass die EI-AEDs die kontrazeptive Sicherheit des IUS beeinflussen. Hierfür spricht eine Beobachtungsreihe an Frauen unter Mirena®, die gleichzeitig mit EI-AEDs behandelt wurden: Es fand sich kein erhöhtes Schwangerschaftsrisiko [69]. Im Gegensatz zu den üblichen Kombinationspillen scheint das Levonorgestrel-IUS die Lamotriginspiegel nicht zu beeinflussen [Schwenkhaugen u. Stodieck, Beobachtung an 6 Patienten, 55]. Damit sind das IUS (und in einem geringeren Ausmaß die IUDs) eine gute Alternative zu den klassischen hormonellen Kontrazeptiva für Frauen, die unter Epilepsie leiden, und insbesondere für diejenigen, die Enzyminduktoren oder Lamotrigin einnehmen. Dies gilt im Hinblick auf das IUS ganz besonders auch für jüngere Frauen. Früher wurde immer wieder die Sorge geäußert, dass ein IUD aufgrund des damit möglicherweise verbundenen erhöhten Risikos für aufsteigende pelvine Infektionen (PID) für jüngere Frauen ungeeignet sei. Im Hinblick auf das IUS wird jedoch davon ausgegangen, dass die ausgeprägte Wirkung des IUS auf den zervikalen Mukus das Risiko für PIDs eher reduziert [70]. Sollte sich die Einlage des IUS in dieser Altersgruppe aufgrund der Enge des Zervikalkanals schwierig gestalten, bietet sich die Einlage des IUS in Narkose an. Die Akzeptanz des Verfahrens ist damit auch in der Altersgruppe der jüngeren Frauen meist sehr gut.

## Notfallkontrazeption

Hohe Gestagendosen nach einem ungeschützten Verkehr können eine Schwangerschaft bei der Mehrheit der Frauen verhindern. Es gibt keine Daten darüber, welche Dosierungen bei Frauen unter EI-AEDs benötigt werden. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine höhere Dosierung (1,5 mg Levonorgestrel sofort und eine weitere Gabe von 0,75 mg Levonorgestrel 12 Stunden später). Alternativ könnte auch der Progesteronrezeptor-modulator Ulipristal (EllaOne®) eingesetzt werden. Für ihn gelten allerdings die gleichen Einschränkungen wie für das Levonorgestrel, da es auch hierzu keine Daten gibt, welche Dosierungen bei Frauen unter EI-AEDs benötigt werden.

## ■ Fertilität und Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie

In vielen Fällen ist das Thema Kinderwunsch bei Frauen mit Epilepsie sowohl bei den Patientinnen selbst als auch in ihrem Umfeld und sogar bei ihren behandelnden Ärzten durch viele Vorurteile belastet. Es gibt allerdings nur sehr selten echte medizinische Gründe, warum eine Frau mit Epilepsie auf eine Schwangerschaft verzichten sollte. In den meisten Fällen verlaufen Schwangerschaften bei Frauen mit Epilepsie komplikationslos und enden mit der Geburt eines gesunden Kindes. Eine proaktive präkonzeptionelle Beratung ist jedoch erforderlich, um maternale und kindliche Risiken zu minimieren und den Frauen eine möglichst angstfreie und unproblematische Schwangerschaft und Geburt zu ermöglichen.

## Reproduktive Funktionen und Fertilität

Störungen der reproduktiven Funktionen und der Fertilität werden bei Epilepsie-Patientinnen häufiger beobachtet als in der Normalpopulation. Zyklusstörungen bis hin zur Amenorrhö sind häufig: etwa ein 1/3 der Patientinnen ist betroffen. Ursächlich hierfür können sowohl die Epilepsie selbst [71] als auch die antikonvulsive Therapie [72] sein:

- Die epileptische Aktivität kann zu einer Störung der Hypothalamohypophysär-ovariellen Achse führen. So findet sich bei z. B. bei Patientinnen mit linkstemporalen Foci eine erhöhte GnRH-Freisetzung, was wieder-

rum zu einer verstärkten LH-Freisetzung führen kann [73]. Bei Patientinnen mit rechtstemporaler Epilepsie findet sich hingegen eine verminderte GnRH-Freisetzung [74].

- EI-AED können über eine Induktion von SHBG die Verfügbarkeit von Sexualsteroiden verändern.
- Schon seit einigen Jahren wird intensiv darüber diskutiert, ob Valproinsäure (VPA) bei Frauen mit Epilepsie zu einem gehäuftem Auftreten hyperandrogenämischer Ovarialfunktionsstörungen bzw. einem PCOS führen kann. Dies scheint insbesondere für Frauen < 26 Jahre zu gelten [75]. Der dahinter liegende Pathomechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Möglich ist zum einen eine Beeinflussung der Insulinfreisetzung bzw. die Auslösung einer Insulinresistenz über eine VPA-induzierte Gewichtszunahme oder eine direkte Stimulation der Insulinfreisetzung [76–78] bzw. eine Beeinflussung des hepatischen Insulinmetabolismus [79]. Zum anderen induziert VPA ein PCO-typisches Genexpressionsmuster in humanen Thekazellen: VPA kann über Veränderungen der Thekazellgenexpression zu einer Thekazellhypertrophie mit gestörter Follikelentwicklung und/oder Anovulation führen [80]. So lässt sich z. B. durch VPA eine direkte Beeinflussung der Androgensynthese über eine Stimulation der CYP17- (17 $\alpha$ -Hydroxylase, 17–20 Lyase) und CYP11A-Expression nachweisen [81].

Bei der Beratung von Frauen mit Epilepsie und Kinderwunsch ist es auch wichtig zu berücksichtigen, dass möglicherweise mit einer verfrühten ovariellen Erschöpfung bzw. einem Climacterium praecox gerechnet werden muss [82]. Dabei scheint auch die Anfallsfrequenz eine Rolle zu spielen: Je mehr Anfälle die Patientinnen hatten, desto früher treten die Wechseljahre ein [83]. Die Ursache für dieses frühzeitige Eintreten der Wechseljahre ist unklar.

## Teratogenität von Antiepileptika

Kinder, die in utero AED ausgesetzt waren, unterliegen einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen. Generell gilt, dass kindliche Fehlbildungen bei Patientinnen mit Epilepsie ca. 1,5- bis 2,5-mal häufiger als in der Normalbevölkerung beobachtet werden. Um die teratogenen Effekte der einzelnen Antiepileptika

**Tabelle 8:** Risiko großer Fehlbildungen unter einer Monotherapie mit Antiepileptika. Nach [85].

	Pheno- barbiton	Phenytoin	Carbamazepin	VPA	Lamotrigin	Levetir- acetam	Topiramat	Gabapentin
<b>North American AED Registry</b>								
Holmes 2001	3/64 (4,7)	3/87 (3,4)	3/58 (5,2)					
Holmes 2004	5/77 (6,5)							
Wyszynski 2005				16/149 (10,7)				
Hernandez-Diaz 2007		22/873 (2,5)						
Holmes 2008					16/684 (2,3)			
<b>UK Epilepsy and Pregnancy Registry</b>								
Morrow 2006		3/82 (3,7)	20/900 (2,2)	44/715 (6,2)	21/647 (3,2)	0/22 (0)	2/28 (7,1)	1/31 (3,2)
Hunt 2006						0/37 (0)		
Hunt 2008							3/70 (4,8)	
<b>Australian Register of AEDs in Pregnancy</b>								
Vajda 2007		1/31 (3,2)	7/234 (3)	22/166 (13,3)	2/146 (1,4)	0/5 (0)	0/15 (0)	0/11 (0)
Swedish Birth Registry								
Wide 2004		7/103 (6,8)	28/703 (4)	26/268 (9,7)	4/90 (4,4)		0/1 (0)	0/18 (0)
Finnish Birth Registry								
Artama 2005			22/805 (2,7)	28/263 (10,6)				
Lamotrigine Registry								
Cunnington 2007					22/802 (2,7)			
<b>Total</b>	<b>8/141 (5,7)</b>	<b>14/303 (4,6)</b>	<b>102/3573 (2,9)</b>	<b>136/1561 (8,7)</b>	<b>63/2369 (2,7)</b>	<b>0/66 (0)</b>	<b>5/113 (4,4)</b>	<b>1/42 (2,4)</b>
Werte in Klammern geben Prozentwerte an								

genauer zu erfassen, wurden mittlerweile mehrere große prospektive nationale und internationale Schwangerschaftsregister z. B. EURAP (s. u.) etabliert. Bei der Beurteilung von Fehlbildungen wird dabei zwischen großen („Major Congenital Malformation“, MCM) und kleinen Fehlbildungen („Minor Congenital Malformation“) unterschieden.

Zu den großen Fehlbildungen werden in der Regel solche Fehlbildungen gezählt, die im Rahmen eines operativen Eingriffs versorgt werden müssen, z. B. Neuralrohrdefekte, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Herzfehlbildungen, urogenitale Fehlbildungen oder größere Fehlbildungen am Skelett. Sie kommen in der Normalpopulation etwa mit einer Häufigkeit von 2–3 % vor.

Kosmetische Auffälligkeiten, wie ein tiefer Ohransatz, ein breiter Nasenrücken oder ein abstehender kleiner Finger sowie andere leichter korrigierbare Fehlbildungen werden in der Regel zu den kleineren Fehlbildungen gezählt.

Die meisten Daten zur Teratogenität liegen zu den älteren AEDs wie Phenobar-

bital (PB) und Phenytoin (PHT), sowie Valproinsäure (VPA), Carbamazepin (CBZ) und mittlerweile auch Lamotrigin (LTG) vor. Zu den erst im Verlauf der vergangenen Jahre zugelassenen neuen AED (z. B. Gabapentin, Levetiracetam, Topiramat, Pregabalin, Zonisamid) sind die Fallzahlen noch so klein, dass keine validen Aussagen gemacht werden können.

Gemeinsam ist allen bisher veröffentlichten Daten, dass eine VPA-Monotherapie konsistent zu einer signifikant erhöhten Rate an grossen Fehlbildungen führt (bis zu 13,3 % [84]). Obwohl Carbamazepin (ähnlich wie Valproat) früher auch zu den Hochrisikomedikamenten gezählt wurde, zeigt sich für die Monotherapie in den bisher publizierten Daten der Schwangerschaftsregister ein günstigeres Bild: Je nach Studie liegt die Rate großer Fehlbildungen bei 2,2–5,2 %. Die günstigsten Daten liegen mittlerweile für die Anwendung von Lamotrigin in der Schwangerschaft vor: Die Rate an großen Fehlbildungen wird je nach Untersuchung zwischen 2,3 und 4,4 % angegeben (Tab. 8).

Bisher sind noch keine Daten zur Teratogenität der verschiedenen AEDs aus dem mittlerweile größten Schwangerschaftsregister EURAP (> 13.000 eingeschlossene Schwangerschaften) veröffentlicht worden. Die ersten präliminären Ergebnisse, die im Dezember 2009 in Boston auf dem Kongress der „American Epilepsy Society“ präsentiert wurden, bestätigen jedoch die oben diskutierten Daten: Lamotrigin scheint sich im Hinblick auf das Auftreten großer Fehlbildungen als besonders günstig, VPA hingegen als besonders ungünstig zu erweisen.

Schon lange ist bekannt, dass eine Polytherapie das Risiko fetaler Fehlbildungen erhöht. Diese Ergebnisse werden auch durch die Resultate der Schwangerschaftsregister bestätigt: Das Risiko für das Auftreten großer Fehlbildungen nimmt unter einer Polytherapie weiter zu, dies gilt insbesondere für Kombinationen, welche VPA enthalten [86].

Für VPA wurde in mehreren Studien übereinstimmend eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen [86]. Für das Auftreten großer Fehlbildungen schei-

nen Dosierungen über 1000 mg VPA/Tag besonders kritisch zu sein [87–91]. Nur in einer einzigen Studie fand sich eine Dosisabhängigkeit des Auftretens großer Fehlbildungen und der täglichen LTG-Dosierung (signifikante Zunahme des Risikos ab 200 mg LTG/Tag) [92]. In allen anderen Schwangerschaftsregistern konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden.

Nach den bisher vorliegenden Daten scheint es eine Assoziation zwischen dem Auftreten bestimmter Fehlbildungen und einer In-utero-Exposition mit spezifischen AED zu geben [86]:

PHT: Gaumenspalten

CBZ: hintere Gaumenspalte

VPA: Neuralrohrdefekte und Spaltbildungen im Gesicht

PB: kardiale Fehlbildungen

Im Nordamerikanischen Schwangerschaftsregister wurde bei 5 von 684 (entspricht 7,3 auf 1000) Lamotrigin-exponierten Kindern eine orofaziale Spaltbildung beobachtet [93]. Diese erhöhte Rate von Spaltfehlbildungen unter Anwendung von Lamotrigin wurde in den anderen Schwangerschaftsregistern jedoch nicht beobachtet.

### Pränatale AED-Exposition und postpartale kognitive Entwicklung

In den vergangenen Jahren wurde die Frage, welchen Einfluss die pränatale Exposition mit bestimmten AED auf die postpartale kognitive Entwicklung hat, intensiv untersucht und diskutiert. Auch in dieser Hinsicht scheint eine pränatale Exposition mit VPA besonders problematisch zu sein: Neben dem im Vergleich zu nicht exponierten Kindern schlechteren Abschneiden in neuropsychologischen Tests und einem verminderten verbalen IQ [94–96] zeigte sich, dass die betroffene Kinder auch eine zusätzliche schulische Förderung [97, 98] benötigten. Diese Effekte sind auch nach Korrektur für potenzielle Einflussfaktoren wie mütterlichen IQ und Ausbildungsgrad, Alter etc. nachweisbar.

Neben einer pränatalen VPA-Exposition scheint sich auch eine In-utero-Exposition mit Barbituraten oder Phenytoin ungünstig auf die weitere kognitive Entwicklung der Kinder auszuwirken [86].

Ähnlich wie bei den teratogenen Effekten von AED gilt, dass eine Polytherapie auf die weitere postpartale kognitive Entwicklung der Kinder signifikant schlechtere Auswirkungen hat als eine Monotherapie [86].

### Effekte der Schwangerschaft auf Anfallshäufigkeit und Antiepileptikaspiegel

Bisher gibt es nur sehr wenige Daten, die sich mit der Veränderung der Anfallshäufigkeit in der Schwangerschaft beschäftigen. Erste zuverlässige prospektiv erhobene Daten von 1882 Frauen bzw. 1956 Schwangerschaften liegen jetzt aus dem EURAP-Schwangerschaftsregister vor [99]: 58 der Frauen blieben in der Schwangerschaft anfallsfrei. Im Vergleich zum ersten Trimenon änderte sich die Anfallshäufigkeit bei 64 % der Frauen im weiteren Verlauf der Schwangerschaft nicht (davon waren 93 % im Verlauf der gesamten Schwangerschaft anfallsfrei), bei 16 % verbesserte sich die Anfallssituation und nur bei 17 % zeigte sich eine Anfallszunahme. Auch wenn diese Daten als Vergleich die Anfallsituation im ersten Trimenon und nicht die Situation vor der Schwangerschaft heranziehen und sich damit formal keine Aussage über die Veränderung der Anfallssituation vor und während der Schwangerschaft machen lässt, so scheinen sie doch die Ergebnisse älterer Beobachtungsstudien zu bestätigen: In der Schwangerschaft verändert sich die Anfallssituation bei der Mehrzahl der Frauen nicht. Wenn eine Patientin in den der Schwangerschaft vorausgehenden 9–12 Monaten anfallsfrei war, so sind ihre Chancen gut, dass dies im Verlauf der Schwangerschaft auch so bleibt: Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen konsistent, dass etwa zwischen 84 und 92 % der Frauen unter diesen Bedingungen auch über den Schwangerschaftsverlauf hinweg anfallsfrei bleiben [100].

Eine Besonderheit findet sich jedoch in der Gruppe der mit Oxcarbazepin und Lamotrigin behandelten Frauen: Die Daten des EURAP-Registers zeigen eine Zunahme tonischer-klonischer Anfälle unter Oxcarbazepin. Auch eine Steigerung der Dosis im Verlauf der Schwangerschaft war bei mit Oxcarbazepin oder Lamotrigin behandelten Frauen häufiger notwendig. Ähnlich wie unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeption

kommt es auch in der Schwangerschaft zu einer Erhöhung der LTG-Clearance [55, 101–103] mit einem Maximum im 3. Trimenon. In Einzelfällen wird allerdings bereits im ersten Trimenon ein klinisch relevanter Abfall des Lamotriginspiegels beobachtet. Eine wesentliche Zunahme der Anfälle wurde ab einer Abnahme des Lamotriginspiegels auf 65 % des präkonzeptionellen Wertes beobachtet [101]. Auch für die Spiegel des aktiven Oxcarbazepin-Metaboliten Monohydroxyderivat (MHD) konnte im Mittel ein Abfall bis zu 60 % im Verlauf der Schwangerschaft dokumentiert werden [104, 105]. Ähnliches gilt für Levetiracetam: auch hier fand sich im Vergleich zu den Spiegeln vor der Schwangerschaft im dritten Trimenon ein Abfall der Plasmakonzentration um etwa 60 % [106], wobei unklar ist, welche klinische Bedeutung dies hat. Anders als bei Lamotrigin und Oxcarbazepin wird beim Levetiracetam als Ursache des Spiegelabfalls nicht eine Beeinflussung des hepatischen Metabolismus, sondern eine gesteigerte renale Elimination durch die in der Schwangerschaft regelhaft gesteigerte Nierenperfusion vermutet. Eine regelmäßige Kontrolle der Antiepileptikaspiegel und ggf. Anpassung der Dosierung im Verlauf der Schwangerschaft wird daher empfohlen [100]. Dies gilt insbesondere für Lamotrigin, da der Abfall der Spiegel nachweislich zu einer erhöhten Anfallsbereitschaft führen kann. Nach der Entbindung steigen die Spiegel innerhalb weniger Tage wieder an, sodass erneut eine Anpassung der Dosierung erforderlich werden kann. Leider gibt es bisher keine verlässlichen Daten zu den Blutspiegelverläufen der neueren, erst seit kürzerem auf dem Markt befindlichen Antiepileptika.

Unabhängig von diesen schwangerschafts-induzierten Veränderungen des AED-Metabolismus erhöht sich das Risiko für Anfälle in der Schwangerschaft besonders durch eine schlechte Compliance. Immer wieder setzten Frauen aus Angst vor möglichen teratogenen Effekten ihre Antiepileptika ab. Dies geschieht oft genug aus dem Affekt heraus, ohne zuvor Rücksprache mit dem behandelnden Arzt zu halten. Es ist deshalb unabdingbar, dass die Patientin vor einer Schwangerschaft proaktiv von ihren betreuenden Ärzten über die Teratogenität der eingesetzten



Medikamente informiert und die Therapie ggf. optimiert wird.

Kommt es in der Schwangerschaft oder peri- bzw. postpartal erstmals zu einem Anfall, sollte differenzialdiagnostisch ggf. auch an die Möglichkeit nicht epileptischer dissoziativer Anfälle gedacht werden!

### Effekte von Anfällen auf die fetale Entwicklung

Ob Anfälle in der Schwangerschaft auch unabhängig von anderen Faktoren wie der Einnahme von Antiepileptika eigenständige nachteilige Effekte auf die fetale Entwicklung haben, war lange Zeit unklar, wurde aber schon lange vermutet. Aus tierexperimentellen Untersuchungen war schon länger bekannt, dass rezidivierende, durch Anfälle ausgelöste, fetale Hypoxien neben einer Beeinflussung der ZNS-Entwicklung, auch zu einer Wachstumsretardierung führen können. Die Ergebnisse einer kürzlich publizierten taiwanesischen Studie an 1016 Frauen mit Epilepsie die nicht mit Antiepileptika behandelt wurden und 8128 Kontrollen lassen vermuten, dass diese Effekte in ähnlicher Form auch für den Menschen gelten [107]: Nach Adjustierung für andere potenzielle Einflussfaktoren zeigte sich, dass Frauen, die in der Schwangerschaft unter Anfällen litten, gegenüber den Kontrollen ein erhöhtes das Risiko für Frühgeburtlichkeit ( $< 37$ . SSW) (adj. OR 1,36 [95 %-CI: 1,01–1,88]), ein niedriges Geburtsgewicht ( $< 2500$  g) (adj. OR 1,63 [95 %-CI: 1,21–2,19]) und die Geburt eines SGA- („small for gestational age“-) Kindes (adj. OR 1,37 [95 %-CI: 1,09–1,70]) hatten. Auch im direkten Vergleich hatten die Frauen mit Anfällen in der Schwangerschaft ein deutlich erhöhtes Risiko für die Geburt eines SGA-Kindes als die in der Schwangerschaft anfallsfreien Frauen (OR 1,34; 95 %-CI: 1,01–1,84).

### Status epilepticus

Es ist leicht nachvollziehbar, dass prolongierte generalisierte tonisch-klonische Anfälle mit maternaler Hypoxie auch beim Kind zu Problemen bis hin zum intrauterinen Fruchttod führen können. Anfallsfreiheit sollte deshalb oberstes Ziel sein. Ob ein Status epilepticus schwangerschaftsbedingt häufiger auftritt, lässt sich anhand der bis heute publizierten Daten nicht sicher sagen [100].

Die Ergebnisse des EURAP-Registers [99] sind jedoch ermutigend: Nur bei 36 der 1956 (1,8 %) dokumentierten Schwangerschaften trat ein Status epilepticus auf. Dabei handelte es sich in 12 Fällen um einen konvulsiven und in 24 Fällen um eine nicht-convulsiven Status epilepticus. Nur bei einer einzigen Schwangerschaft kam es unter der Geburt zu einem (konvulsiven) Status epilepticus. 34 der 36 Schwangerschaften endeten mit einer Lebendgeburt. In einem Fall kam es zu einem Abort und einem weiteren zu einer Totgeburt. Diese Ergebnisse sind besser als erwartet. Sie reflektieren vermutlich auch die Effekte einer optimierten medizinischen Versorgung von Patientinnen im Rahmen von Studien, und seien es nur, wie im Falle des EURAP-Schwangerschaftsregisters, prospektive Beobachtungsstudien.

### Peripartale Anfälle

Peripartal kann es zu einer erhöhten Anfallsneigung kommen. Die Gründe dafür sind vielfältig z. B. Schlafmangel, Angst, Hyperventilation. Darüber hinaus ist es nicht verwunderlich, wenn Patientinnen im Rahmen dieser Ausnahmesituation auch die Einnahme ihrer unbedingt notwendigen Antiepileptika vergessen und so Anfälle provoziert werden.

Von den 1956 Frauen im EURAP-Schwangerschaftsregister litten 60 (3,5 %) unter der Geburt an Anfällen, wobei diese Frauen mehrheitlich auch in der Schwangerschaft unter Anfällen gelitten hatten (OR: 4,8; 2,3–10,0). Nur 14 Frauen waren bis zur Entbindung anfallsfrei gewesen [99].

### Geburtshilfliche Komplikationen

Anders als bisher angenommen, gibt es bis heute keinen eindeutigen wissenschaftlichen Beleg dafür, dass Frauen mit Epilepsie im Verlauf der Schwangerschaft substanziiell häufiger als Frauen, die nicht an einer Epilepsie erkrankt sind, unter geburtshilflichen Komplikationen wie Spontanaborten, vorzeitigen Wehen, einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie oder einer Präeklampsie leiden [108].

### Vitamin-K-Supplementation

Da Enzyminduktoren auch auf den hepatischen Vitamin-K-Stoffwechsel Einfluss nehmen und damit theoretisch auch die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungs-

faktoren ungünstig beeinflussen können, wurde noch bis vor Kurzem immer wieder empfohlen, Schwangere, die mit EI-AED behandelt werden, präpartal hochdosierte mit Vitamin K zu supplementieren, um auf diese Weise das Risiko perinataler Hirnblutungen beim Kind zu minimieren. Diese Empfehlung wurden jedoch verlassen [85, 108], da in mehreren Studien bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft mit Enzyminduktoren behandelt wurden (und die postpartal mit der generell üblichen Vitamin-K-Prophylaxe versorgt wurden), peripartal kein erhöhtes Blutungsrisiko nachgewiesen werden konnte [109, 110]. Auch wenn sich in der multivariaten Regressionsanalyse der Untersuchung von Kaaja et al. an 667 pränatal EI-AED-exponierten Neugeborenen und 1334 Kontrollen EI-AED nicht als Risikofaktoren für perinatale Hirnblutungen heraus kristallisierten (adj. OR 1,1; 95 %-CI: 0,3–4,6;  $p = 0,8$ ), schließt diese Untersuchung möglicherweise doch vorhandene Effekte von EI-AED auf die Gerinnung des Neugeborenen nicht aus. Deshalb wird empfohlen, zwar auf eine präpartale Gabe von Vitamin K an die Mutter zu verzichten, postpartal aber unbedingt darauf zu achten, dass die Vitamin-K-Prophylaxe beim Kind korrekt durchgeführt wird bzw. dass Kind im Hinblick auf mögliche Blutungsprobleme engmaschig überwacht wird.

### Folsäureprophylaxe

Generell wird heute empfohlen, dass alle Frauen, die schwanger werden möchten, bereits präkonzeptionell mit einer Folsäureprophylaxe beginnen sollen. In Analogie zu den Empfehlungen bei auffälliger Familienanamnese zur Minderung des Wiederholungsrisikos von Neuralrohrdefekten wird eine erhöhte Dosis von 4–5 mg Folsäure/Tag empfohlen.

### Postpartalzeit und Stillen

Zu dem Thema Stillen gibt es publizierte Einzelkasuistiken bzw. Untersuchungen mit sehr kleinen Fallzahlen. Daten zu Langzeiteffekten existieren leider nicht.

Generell wird empfohlen, nicht auf das Stillen zu verzichten, auch wenn die Mutter Antiepileptika einnimmt, da das Kind bereits präpartal exponiert war und bei den meisten Antiepileptika die Übertrittsraten in die Muttermilch gering ist, wie z. B. bei Carbamazepin [111, 112] und Valproinsäure [113, 114]. Das in der

Schwangerschaft oft eingesetzte Lamotrigin kann zu sehr unterschiedlichen Blutspiegeln beim Kind führen [115]. Ein Grund für höhere Blutspiegel kann dabei die beim Neugeborenen noch langsamere Metabolisierung durch eine noch nicht voll leistungsfähige Glukoronidierung sein. Auch Levetiracetam kann in die Muttermilch übertreten [106, 116]. Zu den möglichen klinischen Effekten existieren widersprüchliche Einzelkasuistiken. Generell gilt: Die Kinder sollten gut überwacht werden. Zeigen sich Zeichen einer Sedierung, wie z. B. Trinkschwäche und unzureichende Gewichtszunahme, empfiehlt sich eine Kontrolle des Blutspiegels beim Kind. Ergänzend kann auch ein „Auslassversuch“ gemacht werden, indem die Mutter abpumpt und das Kind mit der Flasche gefüttert wird.

Weitere Beratungs-/Informationsmöglichkeiten:

- Weiteres Informationsmaterial (z. B. Broschüren für Patientinnen und ein Aufklärungsleitfaden für Ärzte) finden sich auch auf der Homepage von EURAP-Deutschland: [www.eurap.de](http://www.eurap.de)
- Adressen von humangenetischen Beratungsstellen: Berufsverband Medizinische Genetik e.V. [www.bvmedgen.de/gb/karte.html](http://www.bvmedgen.de/gb/karte.html)
- Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Adresse: Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie ([www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)) Spandauer Damm 130, Haus 10B D-14050 Berlin Tel.: +49/(0)30/ 30308-111 Fax: +49(0)30/30308-122 E-Mail: [mail@embryotox.de](mailto:mail@embryotox.de)

## ■ Was tun bei Kinderwunsch? – Generelle Empfehlungen

### Vor der Schwangerschaft

- Proaktive Beratung durch die betreuenden Ärzte und frühzeitige Planung der Schwangerschaft. Dabei ist eine differenzierte Aufklärung der Patientin über die aktuellen Daten zur Teratogenität von Antiepileptika, den Möglichkeiten der Pränataldiagnostik, den Auswirkungen von Anfällen in der Schwangerschaft, den Besonderheiten im Schwangerschaftsverlauf, der Geburt und der Postpartalzeit unabdingbar.
- Überprüfung der Diagnose und der Indikation für eine antiepileptische Therapie.
- Therapieziel ist Anfallsfreiheit.

## ■ Das Schwangerschaftsregister EURAP

Das Ziel von EURAP ist ein Vergleich der Sicherheit der verschiedenen Antiepileptika für das ungeborene Kind bezüglich der Häufigkeit von kongenitalen Fehlbildungen und von pränatalen Wachstumsverzögerungen.

### Was ist EURAP?

EURAP ist ein Projekt von unabhängigen Forschergruppen, die sich auf ein gemeinsames Protokoll für die prospektive Erfassung von Schwangerschaften unter Antiepileptika-Exposition geeinigt haben. Das Ziel dieser Untersuchung ist die Erstellung eines europäischen Schwangerschaftsregisters.

### Warum ein Schwangerschaftsregister?

Die Einnahme von Antiepileptika während der Schwangerschaft geht mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko für das Kind einher. Dennoch ist es in der Regel ratsam, die antiepileptische Medikation während der Schwangerschaft fortzuführen, da unkontrollierte Anfälle ein Risiko für den Fötus darstellen. In der großen Mehrzahl verlaufen Schwangerschaften unter dem Einfluss von Antiepileptika unkompliziert. Eine differenzierte Einschätzung des teratogenen Risikos, insbesondere für die neu entwickelten Antiepileptika, ist bisher jedoch nicht möglich.

### Wie funktioniert EURAP?

EURAP ist eine reine Beobachtungsstudie und interferiert nicht mit der Therapie, die der behandelnde Arzt verordnet. Das Ziel des Projektes besteht in der Sammlung von Daten hinsichtlich der Risikofaktoren für kindliche Fehlbildungen, der Antiepileptika-Exposition während der Schwangerschaft, sowie der Häufigkeit und der Art kindlicher Fehlbildungen.

Die für das Register benötigten Informationen gehen nicht über das hinaus, was routinemäßig während einer Schwangerschaft unter Antiepileptika erfasst wird, und es sind keine

zusätzlichen Untersuchungen oder Vorstellungstermine notwendig.

Derzeit werden in Europa Netzwerke kooperierender Ärzte aufgebaut. Jede Region hat einen eigenen regionalen Koordinator und ein eigenes Register. Die teilnehmenden Ärzte können die Anmeldungen und Fallberichte ihrer Patientinnen an die regionalen Koordinatoren senden, welche die Berichte an das EURAP-Zentralregister in Mailand (Italien) weiterleiten. Die Erhebungsbögen von EURAP sind über die regionalen Projektleiter erhältlich.

Alle Frauen, die zum Zeitpunkt der Konzeption Antiepileptika einnehmen, können eingeschlossen werden, unabhängig davon, ob die Behandlungsindikation eine Epilepsie oder eine andere Erkrankung ist.

Um eine ungefilterte Aufnahme der Schwangeren in die Studie zu erreichen, soll deren Einschluss möglichst früh, spätestens jedoch bis zur 16. Schwangerschaftswoche erfolgen.

Die Daten werden in anonymer Form registriert, um den Datenschutz zu gewährleisten.

### Wer kann sich beteiligen?

Alle interessierten Ärzte, die Frauen betreuen, die während der Schwangerschaft Antiepileptika einnehmen, sind aufgefordert, sich an der Studie aktiv zu beteiligen. Weitere Informationen sind über die regionalen Koordinatoren erhältlich.

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Prof. Dr. Bettina Schmitz  
Vivantes Humboldt Klinikum  
Chefärztin der Klinik für Neurologie  
Am Nordgraben 2, D-13509 Berlin  
Tel.: +49/(0)30-130 12 15 03  
Fax: +49/(0)30-130 12 22 47  
E-Mail: [eurap.germany@charite.de](mailto:eurap.germany@charite.de)

- Umstellung auf ein im Hinblick auf die Teratogenität möglichst günstiges Medikament, soweit dies aus epileptologischer Sicht möglich ist. Valproinsäure sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Dies gilt insbesondere in Kombination mit anderen Antiepileptika und bei Frauen, bei denen bereits ein Kind oder ein Familienangehöriger mit einer Fehlbildung, z. B. einem Neuralrohrdefekt geboren wurde.
- Wenn möglich, Umstellung auf eine Monotherapie in der niedrigsten effektiven Dosis.
- Um hohe Spitzenspiegel zu vermeiden, sollten Retard-Präparate eingesetzt werden bzw. die Gesamtdosis auf mehrere Tagesdosen verteilt werden.
- Im Rahmen der Umstellung auf sichere Kontrazeption achten!
- Start der Folsäureprophylaxe mit 5 mg Folsäure.

### In der Schwangerschaft

- Interdisziplinäre Betreuung durch Neurologie/Gynäkologie
- Ist die Patientin ungeplant schwanger geworden, sollten die Medikamente auf keinen Fall abrupt abgesetzt werden. Eine Umstellung der Medikation ist ebenfalls oft nicht mehr sinnvoll, da die Embryonalentwicklung in vielen Fällen schon so weit fortgeschritten ist, dass eine Umstellung möglicherweise mehr Probleme birgt, als tatsächlichen Nutzen bringt.
- Überprüfen, ob die Patientin eine Folsäureprophylaxe in adäquater Dosierung (4–5 mg)/Tag betreibt.
- Aufnahme der Patientin in ein Schwangerschaftsregister (für Deutschland EURAP).
- Ab Ende des ersten Trimenones ggf. regelmäßige Serumspiegelkontrollen alle 4–6 Wochen. Falls erforderlich, Dosisanpassung (bes. Lamotrigin und Oxcarbazepin), um Anfälle zu vermeiden.
- Pränataldiagnostik anbieten
- Geburtshilfliche Komplikationen/Notfälle durch gute Anfallskontrolle und Vermeidung von Stürzen vermeiden.

### Geburt

- Entbindung möglichst in einem speziell ausgerichtetem Zentrum, welches bestenfalls auch über eine neurologische und neonatologische Abteilung verfügt.

- Die Patientin sollte sich präpartal zur Planung des Vorgehens in der geburtshilflichen Abteilung des Krankenhauses vorstellen.
- Hinsichtlich des Geburtsverlaufs gelten die gleichen Kriterien wie bei gesunden Frauen. Das Vorliegen einer Epilepsie sollte nicht automatisch dazu führen, dass eine Sectio caesarea indiziert wird. Ist die Patientin anfallsfrei, kann (wenn aus geburtshilflicher Sicht nichts dagegen spricht) zunächst eine spontane Entbindung mit kontinuierlicher CTG Überwachung angestrebt werden. Anders kann die Lage sein, wenn die Patientin im Verlauf der Schwangerschaft oder unter der Geburt rezidivierend tonisch-klonische Anfälle hatte bzw. hat, oder aber aufgrund der Art der Anfälle eine Kooperation unter der Geburt nicht möglich ist.
- Eine Wassergeburt oder Hausgeburt wird generell nicht empfohlen.
- Anfallstrigger wie Schlafentzug, protrahierte Geburtsverläufe, Hyperventilation sollten vermieden werden.
- Einnahme der Antiepileptika im Kreißsaal sicherstellen
- Da das Risiko, dass es bei optimaler Betreuung unter der Geburt zu Anfällen kommt, relativ klein ist (s. o.), halten die Autoren, die in einigen Zentren geübte Praxis einer prophylaktischen Gabe von Benzodiazepinen (z. B. Clobazam) unter Geburt zusätzlich zur bestehenden antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung des Risikos dieser Therapie (Beeinträchtigung des Kindes mit Sedierung intra- und postpartal) für nicht sinnvoll.
- Wird zur Durchbrechung eines Anfalls eine Akuttherapie notwendig, empfiehlt sich der Einsatz von Benzodiazepinen (z. B. Lorazepam oder Diazepam). Bei der Beurteilung des CTGs im Anfall und postiktal muss dann allerdings der sedierende Effekt der Benzodiazepingabe mitberücksichtigt werden.
- Postpartal auf korrekte Durchführung der Vitamin K-Prophylaxe achten.

### Stillen

- Grundsätzlich darf gestillt werden
- Auf Zeichen einer Sedierung achten, wie z. B. Trinkschwäche und unzureichende Gewichtszunahme (besonders wichtig bei Phenobarbital und Primi-

don, kann aber auch bei den neueren Antiepileptika auftreten).

- Der plötzliche Wegfall von Phenobarbital und Primidon kann beim nicht gestillten Kind Entzugserscheinungen induzieren, die sich in Unruhe, Zittern und vermehrtem Zittern und vermehrtem Schreien äußern können.
- Bei V. a. Sedierung Blutspiegelkontrolle beim Kind und ggf. „Still-Ausschlussversuch“/vorübergehend Milch abpumpen.

### Im Wochenbett

- Ggf. Reduktion der Antiepileptikadosierung, falls diese im Verlauf der Schwangerschaft erhöht wurde (kann innerhalb weniger Tage nach der Entbindung notwendig werden)
- Anfallsprophylaxe z. B. durch das Vermeiden von Schlafentzug (z. B. durch Einbinden des Partners bei der nächtlichen Versorgung des Kindes)
- Vermeiden von Risiken für das Kind z. B. durch
  - Wickeln auf dem Boden
  - Stillen in einer sicheren Position z. B. mit einem Stillkissen stabilisiert
  - Das Kind NIE allein baden!

### ■ Relevanz für die Praxis

Die Betreuung von Frauen mit Epilepsie sollte möglichst interdisziplinär in enger Kooperation zwischen Neurologen und Gynäkologen erfolgen.

Bei der Wahl der Verhütung müssen die möglichen bilateralen Medikamenteninteraktionen zwischen der antiepileptischen Therapie und der hormonalen Kontrazeption berücksichtigt werden, um ungeplante Schwangerschaften bzw. eine Verschlechterung der Anfallskontrolle zu verhindern.

Die Themen „Verhütung“ und „Kinderwunsch“ sollten proaktiv lange vor einer Schwangerschaft angesprochen werden.

### Literatur:

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy. Definitions proposed by the International League against Epilepsy (LAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470–2.



2. Murray CJL, Lopez AD (eds). Global Comparative Assessment in the Health Sector; Disease Burden, Expenditures, and Intervention Packages. Geneva: World Health Organization; 1994.
3. Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy – A Comprehensive Textbook*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389–9.
6. Diener HC, Putzki N, Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ (Hrsg). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 2008.
7. Herzog AG. Catamenial epilepsy: definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008; 17: 151–9.
8. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1402–7.
9. Ræste LS, Taubøll E, Svalheim S, Gjerstad L. Does menopause affect the epilepsy? *Seizure* 2008; 17: 172–5.
10. Herzog AG. Intermittent progesterone therapy and frequency of complex partial seizures in women with menstrual disorders. *Neurology* 1986; 36: 1607–10.
11. Herzog AG. Progesterone therapy in complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology* 1995; 45: 1660–2.
12. Herzog AG. Progesterone therapy in women with epilepsy: a 3-year follow-up. *Neurology* 1999; 52: 1917–8.
13. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology (Cleveland)* 1984; 34: 1255–8.
14. Zimmerman AW, Holden KR, Reiter EO, Dekaban AS. Medroxyprogesterone acetate in the treatment of seizures associated with menstruation. *J Pediatr* 1973; 83: 959–63.
15. Bauer J, Wildt L, Flugel D, Stefan H. The effect of a synthetic GnRH analogue on catamenial epilepsy: a study in ten patients. *J Neurol* 1992; 239: 284–6.
16. Haider Y, Barnett DB. Catamenial epilepsy and goserelin. *Lancet* 1991; 338: 1530.
17. Hall SM. Treatment of menstrual epilepsy with a progesterone-only oral contraceptive. *Epilepsia* 1977; 18: 235–6.
18. Metabolic Drug-Drug Interactions Associated with Anti-Epileptic Agents. Drug Interaction Express Report (2006) ([www.millennium-cme.com/reports/545-074-56-05-ER.pdf](http://www.millennium-cme.com/reports/545-074-56-05-ER.pdf))
19. Wynn GH, Oesterheld JR, Cozza KL, Armstrong SC. Clinical Manual of Drug Interaction. Principles for Medical Practice. American Psychiatric Publishing, Inc. Arlington, USA, 2009.
20. Back DJ, Orme ML. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 472–84.
21. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, Tjia J, Back DJ, Orme M. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 892–6.
22. Back DJ, Bates M, Bowden A, Breckenridge AM, Hall MJ, Jones H, MacIver M, Orme M, Perucca E, Richens A, Rowe PH, Smith E. The interaction of phenobarbital and other anti-convulsants with oral contraceptive steroid therapy. *Contraception* 1980; 22: 495–503.
23. Eldon MA, Underwood BA, Randinitis EJ, Sedman AJ. Gabapentin does not interact with a contraceptive regimen of norethindrone acetate and ethinyl estradiol. *Neurology* 1998; 50: 1146–8.
24. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res* 2007; 73: 1–52.
25. Saano V, Glue P, Banfield CR, Reidenberg P, Colucci RD, Meehan JW, Haring P, Radwanski E, Nomeir A, Lin CC, et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of a low-dose combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 523–31.
26. Radtke RA. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl) 4: 24–7.
27. Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Janik F. Levetiracetam does not alter the pharmacokinetics of an oral contraceptive in healthy women. *Epilepsia* 2002; 43: 697–702.
28. Holdich T, Whiteman P, Orme M, et al. Effect of lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl) 1: 96.
29. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 191–9.
30. Bockbrader HN, Posvar EL, Hunt T, Randinitis EJ. Pregabalin does not alter the effectiveness of an oral contraceptive [abstract]. *Neurology* 2004; 62 (Suppl): A314 (Abstract P04.097).
31. Klosterskov Jensen P, Saano V, Haring P, Svenstrup B, Menge GP. Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia* 1992; 33: 1149–52.
32. Fattore C, Cipolla G, Gatti G, Limido GL, Sturm Y, Bernasconi C, Perucca E. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999; 40: 783–7.
33. Mengel HB, Houston A, Back DJ. An evaluation of the interaction between tiagabine and oral contraceptives in female volunteers. *J Pharm Med* 1994; 4: 141–50.
34. Shane-McWhorter L, Cerveny JD, MacFarlane LL, Osborn C. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenobarbital treatment and resultant pregnancy. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1360–4.
35. Crawford P, Chadwick D, Cleland P, Tjia J, Cowie A, Back DJ, Orme ML. The lack of effect of sodium valproate on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids. *Contraception* 1986; 33: 23–9.
36. Sonnen AEH. Sodium Valproate and the pill. In: Akimoto H, Kazamatsun H, Seino M, et al. (eds) *Advances in Epileptology*. Proceedings of the 13th Epilepsy International Symposium. Raven Press, New York, 1982; 429–32.
37. Bartoli A, Gatti G, Cipolla G, Barzaghi N, Veliz G, Fattore C, Mumford J, Perucca E. A double-blind, placebo-controlled study on the effect of vigabatrin on in vivo parameters of hepatic microsomal enzyme induction and on the kinetics of steroid oral contraceptives in healthy female volunteers. *Epilepsia* 1997; 38: 702–7.
38. Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 197–216.
39. Griffith SG, Dai Y. Effect of zonisamide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination ethinyl estradiol-norethindrone oral contraceptive in healthy women. *Clin Ther* 2004; 26: 2056–65.
40. Levy RH, Bishop F, Streeter AJ, et al. Explanation and prediction of drug interactions with topiramate using CYP450 inhibitor spectrum. *Epilepsia* 1995; 38: 355–65.
41. Rosenfeld WE, Dooze DR, Walker SA, Nayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 317–23.
42. Dooze DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003; 44: 540–9.
43. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 191–9.
44. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* November 2001; 47: 151–4.
45. Herzog AG, Farina EL, Blum AS. Serum valproate levels with oral contraceptive use. *Epilepsia* 2005; 46: 970–1.
46. Galimberti CA, Mazzucchelli I, Arbasino C, Canevini MP, Fattore C, Perucca E. Increased apparent oral clearance of valproic acid during intake of combined contraceptive steroids in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1569–72.
47. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61: 570–1.
48. Fachinformation Lamictal 2006
49. Stodieck SRG, Schwenkhausen A. Lamotrigine plasma levels and combined monophasic oral contraceptives (COC) or a contraceptive vaginal ring. A prospective study in 30 women. *Epilepsia* 2004; 45: 187.
50. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005; 46: 1414–7.
51. Vanderkolk CB, Morris GL, Dagam JK, et al. The clinical significance of drug interaction between lamotrigine and oral contraceptive use in women with epilepsy. Poster presented at the 59th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington DC, December 2–6, 2005.
52. Browning KR, Birnbaum AK, Montgomery JQ, et al. Lamotrigine clearance is increased by estrogen-containing oral contraceptives. *Neurology* 2006; 66: A73.
53. Contin M, Albani F, Ambrosetto G, Avoni P, Bisulli F, Riva R, Tinuper P, Baruzzi A. Variation in lamotrigine plasma concentrations with hormonal contraceptive monthly cycles in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1573–5.
54. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48: 484–9.
55. Ohman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure* 2008; 17: 199–202.
56. Schwenkhausen AM, Stodieck SRG. Interaction between lamotrigine and progesterone-only contraceptive pill containing desogestrel 75 µg (Cerazette). *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl) 7: 144.
57. Stodieck SRG, Schwenkhausen AM. Keeping lamotrigine (LTG) plasma level stable in women starting oral contraception by using long-cycle therapy. A prospective evaluation in 10 women. *Epilepsia* 2005; 46: 89–90.
58. Taubert HD, Kuhl H. Beeinflussung reproduktiver Funktionen durch synthetische Hormone. 1. Kontrazeption mit Hormonen: ein Leitfaden für die Praxis. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, 1995; 66–119.
59. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl) 1: 3–63.
60. Schindlbeck C, Janni W, Friese K. Failure of Implanon contraception in a patient taking carbamazepin for epilepsy. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 273: 255–6.
61. Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Bera AP, Beau-Salinas F, Llabres S, Autret-Leuca E. Insertion problems, removal problems, and contraception failures with Implanon. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33: 986–90.
62. Harrison-Woolrych M, Hill R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from post-marketing experience in Australia. *Contraception* 2005; 71: 306–8.
63. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006033
64. Berenson AB, Breitkopf CR, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 899–906.
65. Cromer BA, Stager M, Bonny A, Lazebnik R, Rome E, Ziegler J, et al. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. *J Adolesc Health* 2004; 35: 434–41.
66. Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE. Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 233–8.
67. Paiva LC, Pinto-Neto AM, Faundes A. Bone density among long-term users of medroxyprogesterone acetate as a contraceptive. *Contraception* 1998; 58: 351–5.
68. Hassan MA, Killick SR. Is previous use of hormonal contraception associated with a detrimental effect on subsequent fecundity? *Hum Reprod* 2004; 19: 344–51.
69. Bounds W, Guillebaud J. Observational series on women using the contraceptive Mirena concurrently with anti-epileptic and other enzyme-inducing drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002; 28: 78–80.
70. Prager S, Darney PD. The levonorgestrel intrauterine system in nulliparous women. *Contraception* 2007; 75 (6 Suppl) S12–S15.
71. Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure* 2008; 17: 101–10.
72. Isojärvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure* 2008; 17: 111–9.
73. Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, Ransil BJ, Schomer DL. Interictal EEG discharges, reproductive hormones, and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 625–37.
74. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 341–6.
75. Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, Adams JM, Bhatt M, Ozkara C, Warnock CR, Isojärvi J. Hyperandrogenism, ovulatory



- dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol* 2008; 64: 200–11.
76. Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, Trinkla E, Hengster P. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003; 55: 53–8.
77. Luef G, Abraham I, Hoppichler F, Trinkla E, Unterberger I, Bauer G, Lechleitner M. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 2002; 51: 1274–8.
78. Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinkla E, Seppi K, Unterberger I, Alge A, Windisch J, Lechleitner M, Bauer G. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* 2002; 249: 835–41.
79. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Characterization of insulin secretion in Valproate-treated patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1460–4.
80. Wood JR. Valproate-induced alterations in human theca cell gene expression: clues to the association between valproate use and metabolic side effects. *Physiol Genomics* 2005; 20: 233–43.
81. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145: 799–808.
82. Klein P, Serje A, Pezzullo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1584–9.
83. Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, Nikolov BG, Hauser WA. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 451–5.
84. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: the first 1002 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 468–74.
85. Walker S, Permezel M, Berkovic S. The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG* 2009; 116: 758–67.
86. 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; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. 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.
87. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H, Stewart PA, Gaillard HL, Sachs ES, Wladimiroff JW. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 5): 119–25.
88. Samren EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, Mannagetta GB, Deichl AW, Gaily E, Granström ML, Meinardi H, Grobbee DE, Hofman A, Janz D, Lindhout D. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 981–90.
89. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GCML, Hofman A, Lindhout E. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46: 739–46.
90. Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure* 2002; 11: 512–8.
91. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006; 13: 645–54.
92. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformations risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193–8.
93. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, Wyszynski DF. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008; 70: 2152–8.
94. Kantola-Sorsa E, Gaily E, Isoaho M, Korkman M. Neuropsychological outcomes in children of mothers with epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 642–52.
95. Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA. Neuro-psychological effects of exposure to AED medication in utero. *Neurology* 2005; 64: 949–54.
96. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair MK, George B, Sarma PS. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 229–36.
97. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 15–21.
98. Viinikainen K, Eriksson K, Mönkkönen A, Aikiä M, Nieminen P, Heinonen S, Kälviäinen R. The effects of valproate exposure in utero on behavior and the need for educational support in school-aged children. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 636–40.
99. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. *Neurology* 2006; 66: 354–60.
100. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Allen Hauser W, Wiebe S, Gronseth GS, Thurman D, Meador KJ, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Le Guen C; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: 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: 1229–36.
101. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, Newman M, Stowe ZN. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008; 70: 2130–6.
102. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004; 62: 292–5.
103. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Remmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *epilepsia* 2002; 59: 251–5.
104. Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 67: 1497–9.
105. Mazzucchelli I, Onat FY, Ozkara C, Atakli D, Specchio LM, Neve AL, Gatti G, Perucca E. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium. *Epilepsia* 2006; 47: 504–9.
106. Tomson T, Palm R, Källén K, Ben-Menachem E, Sçderfeldt B, Danielsson B, Johansson R, Luef G, Ohman I. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 48: 1111–6.
107. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol* 2009; 66: 979–84.
108. 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 PD, Le Guen C; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. 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.
109. Choulika S, Grabowski E, Holmes LB. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 882–3.
110. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002; 58: 549–53.
111. Kuhn W, Jäger-Roman E, Rating D, Deichl A, Kunze J, Helge H, Nau H. Carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide during pregnancy and postnatal period in epileptic mothers and their nursed infants: clinical and pharmacokinetic effects. *Pediatr Pharmacol* 1983; 3: 199–208.
112. Froescher W, Eichelbaum M, Niesen M, Dietrich K, Rausch P. Carbamazepine levels in breast milk. *Ther Drug Monit* 1984; 6: 266–71.
113. Nau H, Rating D, Koch S, Hauser I, Helge H. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 768–77.
114. Nau H, Helge H, Luck W. Valproic acid in the perinatal period: decreased maternal serum protein binding results in fetal accumulation and neonatal displacement of the drug and some metabolites. *J Pediatr* 1984; 104: 627–34.
115. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, Ritchie JC, Newman M, Knight B, Viguera AC, Liporace J, Stowe ZN. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics* 2008; 1: e223–e231.
116. Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005; 46: 775–7.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)