

Österreichische Gesellschaft für Epileptologie

Mitteilungen



österreichische gesellschaft für epileptologie

Vorstand:

Eugen Trinka
(1. Vorsitzender)
Edda Haberlandt
(2. Vorsitzende)
Christoph Baumgartner
(3. Vorsitzender)
Judith Dobesberger
(1. Sekretärin)
Michael Feichtinger
(2. Sekretär)
Martin Graf
(Kassier)

Sekretariat der Gesellschaft:

Tanja Weinhart
A-1080 Wien, Skodagasse 14–16
Tel.: 01/512 80 91-19
Fax: 01/512 80 91-80
E-Mail: oe_ilae@admicos.com

Redaktion:

M. Graf
Abteilung für Neurologie
SMZ-Ost – Donauspital
A-1220 Wien
Langobardenstraße 122
E-Mail: mcgraf@aon.at

E. Trinka
Universitätsklinik für Neurologie
Paracelsus Medizinische Universität
Christian-Doppler-Klinik
A-5020 Salzburg
Ignaz-Harrer-Straße 79
E-Mail: e.trinka@salk.at

Homepage:

<http://www.ogfe.at/gesellschaft.htm>

Verlag:

Krause & Pachernegg GmbH
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Druck:

Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Pirker S, Baumgartner C
Luef G; für den Vorstand der ÖGfE: Trinka E, Haberlandt E
Dobesberger J, Feichtinger M, Graf M, Rauscher C
Pataria E, Zimprich F, Unterberger I, Schlachter K

Frauen mit Epilepsie: Eine therapeutische Herausforderung

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Epileptologie
2014; 1 (3), 3-9

Homepage:

www.kup.at/ogfe

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

Frauen mit Epilepsie: Eine therapeutische Herausforderung

S. Pirker¹, C. Baumgartner¹, G. Luef²; für den Vorstand der ÖGfE: E. Trinka^{3*}, E. Haberlandt⁴, J. Dobesberger^{3*}, M. Feichtinger^{5*}, M. Graf^{6*}, C. Rauscher^{7**}, E. Patarai^{8**}, F. Zimprich^{8**}, I. Unterberger^{2**}, K. Schlachter^{9**}

¹2. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel und Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie, Wien; ²Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck; ³Univ.-Klinik für Neurologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg; ⁴Department für Kinder und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck; ⁵Neurologische Abteilung, LKH Bruck; ⁶Neurologische Abteilung SMZ-Ost – Donauespital, Wien; ⁷Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg; ⁸Univ.-Klinik für Neurologie, Wien; ⁹Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, LKH Bregenz (*Vorstand; **Beirat)

■ Zusammenfassung

Studien haben bewiesen, dass die Fertilität von Menschen mit Epilepsie vermindert ist. Dies ist zum Teil durch den Einfluss der antiepileptischen Medikation auf Sexualhormone erklärbar, aber auch durch die Erkrankung selbst. Für einige Antiepileptika wurden Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva beschrieben. So schwanken z. B. die Plasmaspiegel von Lamotrigin in Abhängigkeit von der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Enzym-induzierende Antikonvulsiva (Carbamazepin, Eslicarbazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon) können die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva deutlich herabsetzen. Eine Virilisierung und ein polyzystisches Ovar-Syndrom wird häufiger bei Frauen, die Valproinsäure einnehmen, beobachtet. 50 % der Patientinnen unter einer antiepileptischen Dauermedikation leiden unter einer Osteopathie. Das Risiko für Malformationen ist bei Kindern von Müttern mit Epilepsie, die Antiepileptika einnehmen, etwa doppelt so hoch wie bei Kindern von gesunden Müttern. Das Risiko einer Malformation dürfte besonders hoch bei Valproinsäure-Tagesdosen von > 600–1500 mg sein. Im Gegensatz dazu legen die Ergebnisse rezenter Studien nahe, dass unter den neueren Antikonvulsiva Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramate kein wesentlich erhöhtes Risiko für schwere kindliche Malformationen bestehen dürfte, jedoch auch eine gewisse Dosisabhängigkeit. Zusätzlich zum erhöhten Malformationsrisiko wiesen Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproinsäure behandelt wurden, geringere IQ-Werte auf als Kinder, deren Mütter ein anderes Antiepileptikum einnahmen. Allen Frauen mit Epilepsie im gebärfähigen Alter sollte eine Folsäure-Prophylaxe nahegelegt werden, wenn gleich die Datenlage dazu noch dürftig ist.

■ Einleitung

Ziel dieses Übersichtsartikels ist es, spezielle Aspekte bei der Behandlung von Frauen mit Epilepsie wie Fertilität, Verhütung, Schwangerschaft, Geburt, Malformationen und weibliches Hormonsystem darzustellen. Zudem wird auch kurz auf Besonderheiten bei Männern mit Epilepsie eingegangen.

■ Warum ist die Fertilität bei Frauen mit Epilepsie vermindert?

Mehrere Studien zeigen eine verminderte Fertilität von Frauen mit Epilepsie. Dies könnte einerseits durch psychosoziale Faktoren, andererseits durch hormonelle Einflüsse bedingt sein.

Endokrine Veränderungen, die mit einer verminderten Fertilität einhergehen, wie Amenorrhoe, anovulatorische Zyklen, Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS) und sexuelle Dysfunktionen, werden bei Frauen mit Epilepsie häufiger beobachtet. Phasen mit Amenorrhoe treten bei einem Fünftel, Zyklusstörungen bei der Hälfte der Frauen mit Epilepsie auf [1]. In der Allgemeinbevölkerung kommt es lediglich bei ca. 10 % der Frauen zu anovulatorischen Zyklen [2]. Die genaue Ätiologie dieser hormonellen Veränderungen ist noch nicht vollständig geklärt. Eine direkte Wirkung der Anfälle und der interiktalen Aktivität auf hypothalamischer bzw. hypophysärer Ebene sowie pharmakologische Faktoren werden dafür verantwortlich gemacht [3]. Menstruationsstörungen treten signifikant häufiger bei Frauen, die mit Valproinsäure behandelt werden, als bei nicht mit Valproinsäure behandelten Frauen auf [4]. In einer Studie litten vor allem Frauen unter einer Polytherapie häufig an Infertilität [5].

■ Welche Kontrazeption ist bei Einnahme von Antiepileptika effektiv?

Bei der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter sollte besonderes Augenmerk auf eine etwaige Ko-Medikation mit hormonellen Kontrazeptiva gelegt werden, da diese mit enzyminduzierenden Antiepileptika (AEDs) interagieren. Zu den klassischen CYP3A4-induzierenden AEDs zählen Carbamazepin, Phenytoin, Primidon und Phenobarbital. Auch die neueren AEDs Eslicarbazepinacetat, Oxcarbazepin und Topiramate können CYP3A4 induzieren. Durch die CYP3A4-Induktion werden Medikamente, wie z. B. orale Kontrazeptiva, verstärkt metabolisiert, ihr Blutspiegel gesenkt und ihre Wirkung damit herabgesetzt. Unerwünschte Schwangerschaften können die Folge sein. Grundsätzlich wird unter oraler Kontrazeption von einem Pearl-Index (Schwangerschaften pro 100 Patientinnenjahre) von 0,1–0,9 ausgegangen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie). Bei Einnahme von enzyminduzierenden AEDs und oralen Kontrazeptiva wird eine Erhöhung des Pearl-Index auf das Doppelte vermutet. Somit dürfte es zu doppelt so vielen ungeplanten Schwangerschaften bei einer oralen Kontrazeption unter enzyminduzierenden AEDs kommen [6].

Das Risiko einer ungeplanten Schwangerschaft scheint vor allem bei gleichzeitiger Einnahme von rein Gestagen-haltigen Kontrazeptiva und Enzym-induzierenden AEDs hoch zu sein. Daher werden bei CYP3A4-induzierenden AEDs in erster Linie monophasische (ohne Einnahmepause) Kombinationspräparate und zusätzliche Verhütungsmethoden wie ein Intrauterines Device (IUD) oder Kondome empfohlen [7, 8].

Tabelle 1: Angenommener Pearl-Index von Verhütungsmethoden bei Einnahme von enzyminduzierenden Antiepileptika. Mod. nach [Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Juli 2004; 7]

– Pille (Östrogen, Gestagen): 0,1–0,9 (bei enzyminduzierendem AED → 1,8?)
– Depotspritze (Gestagen): 0,3–0,88 (kein Einfluss durch enzyminduzierende AEDs, NW: Knochendichte ↓, Gewicht ↑, Akne, Haarverlust, Depression)
– Minipille (Gestagen): 0,5–3 (bei enzyminduzierendem AED → 6?)
– Hormonimplantate (Gestagen): 0–0,08 (bei enzyminduzierendem AED → 0,16?; hohe Versagerrate?)
– Sterilisation der Frau: 0,2–0,3
– Sterilisation des Mannes: 0,1
– Kupferspirale (IUD): 0,9–3
– Basaltemperaturmethode: 0,8–3
– Kondom: 2–12
– Chemische Verhütungsmethoden: 3–21
– Coitus interruptus: 4–18
– Kalendermethode: 9
– Keine Verhütung: 85

Orale Kontrazeptiva mit hoher Östrogendosis (50 µg) sind mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien assoziiert und sollten daher auch bei Therapie mit enzyminduzierenden AEDs nicht empfohlen werden [9]. Frauen mit Epilepsie sollten sich jedoch bewusst sein, dass die Effektivität der oralen Kontrazeptiva einer reinen Barriere-Verhütung (Kondom) oder womöglich keiner Verhütung auch bei Einnahme von Enzym-induzierenden AEDs deutlich überlegen ist [8, 10]. Zur Veranschaulichung der empfängnisverhütenden Wirkung wird in Tabelle 1 der errechnete Pearl-Index ohne und mit enzyminduzierenden AEDs dargestellt. Die Wechselwirkungen zwischen AEDs und oralen Kontrazeptiva sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Umgekehrt können orale Kontrazeptiva die Konzentration von AEDs vermindern. So wurde eine um bis zu 50 % verminderte Serumkonzentration von Lamotrigin bei Komedikation mit oralen Ethinylestradiol-haltigen Kontrazeptiva gezeigt. Die Verminderung des Blutspiegels wird auf eine vermehrte Glukuronidierung zurückgeführt [11]. Bei Einnahme von klassischen Kontrazeptiva kommt es somit während der 21-tägigen Einnahmezeit zu verminderten, während der 7-tägigen „Pillen-Pause“ dagegen zu erhöhten Lamotrigin-Werten [12]. Klinisch kann es daher zu einer verminderten antiepileptischen Wirksamkeit für 21 Tage und/oder zu Nebenwirkungen für 7 Tage kommen. Zur Vermeidung von Anfällen aufgrund verminderter Lamotrigin-Spiegel kann die Lamotrigin-Dosis an den Zyklus angepasst werden. Praktischer ist wohl die Vermeidung von Spiegelschwankungen durch eine durchgängige Einnahme des oralen Kontrazeptivums ohne 7-tägige „Pillen-Pause“, dadurch entfällt jedoch auch die Menstruation [7, 10].

Bei den Intrauterinen Devices (IUDs) stehen Hormon-freisetzende (Mirena®) und reine Kupferspiralen zur Verfügung. Da AEDs mit kupferhaltigen IUDs nicht interagieren, können sie bei Frauen mit Epilepsie problemlos eingesetzt werden. Hormon-freisetzende Spiralen dürften nur eine lokale Wirkung haben [13]. Ihre Wirkung wird daher durch AEDs

Tabelle 2: Antiepileptika und Kontrazeptiva. Mod. nach [Weil und Luef, 2012; Falcao et al., 2013; Produktinformationen EMA].

a) Antikonvulsiva, die die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva beeinflussen	
– Carbamazepin	– Phenytoin
– Eslicarbazepinacetat	– Primidon
– Felbamat	– Phenobarbital
– Oxcarbazepin	– Rufinamid
– Perampanel (12 mg/d)	
b) Antikonvulsiva, die die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva nicht beeinflussen	
– Ethosuximid	– Tiagabin
– Gabapentin	– Topiramat (< 200 mg/d)
– Lacosamid	– Valproinsäure
– Levetiracetam	– Vigabatrin
– Perampanel (< 8 mg/d)	– Zonisamid
– Pregabalin	
c) Antiepileptika, die die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva möglicherweise beeinflussen	
– Lamotrigin	
– Topiramat (> 400 mg/d mit Valproinsäure)	

Tabelle 3: Empfehlungen vor der Schwangerschaft. Mod. nach [10].

– Einnahme von 5 mg Folsäure/d
– Einstellung auf Monotherapie
– Niedrigste wirksame AED-Dosis
– Vermeidung von Valproinsäure
– Valproinsäure in möglichst niedriger Dosis, Retardform, 3 × tgl. Einnahme
– Bei Lamotrigin-, Oxcarbazepin- oder Levetiracetam-Therapie: Spiegelbestimmung vor der Schwangerschaft und engmaschig während der Schwangerschaft, Dosisanpassung je nach Spiegel

wahrscheinlich nicht beeinflusst [8]. Für Lamotrigin konnte gezeigt werden, dass Hormon-freisetzende Spiralen keinen Einfluss auf den Lamotrigin-Spiegel haben [11]. In welcher Dosis die „Pille danach“ bei Einnahme von enzyminduzierenden AEDs eingenommen werden soll, ist nicht durch Daten belegt. Empfohlen wird eine einmalige Einnahme von 1,5 mg Levonorgestrel und von 0,75 mg Levonorgestrel nach weiteren 12 Stunden [7].

■ Wie verläuft die Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie?

Bei der Behandlung von jungen Frauen mit Epilepsie sollte das Thema Kinderwunsch von ärztlicher Seite aktiv angesprochen werden. Da die meisten Schwangerschaften nicht geplant sind, muss die medikamentöse Therapie in dieser Altersgruppe sehr häufig unter Bedachtnahme einer möglichen Schwangerschaft erfolgen (Tab. 3). Vor einer Schwangerschaft sollte gemäß den Ergebnissen des „European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy“ (EURAP) die niedrigste wirksame Dosis (möglichst in Monotherapie) jenes AED, welches für die jeweilige Epilepsieform am besten wirksam ist, gewählt werden [14]. Bei Frauen unter einer AED-Medikation besteht kein Hinweis für ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburt, Sectio, intrauterine Blutungen oder vorzeitige Wehentätigkeit. Bei Raucherinnen, die Antiepileptika einnehmen, wurde ein

Tabelle 4: Empfehlungen während der Schwangerschaft. Mod. nach [10].

- Therapieumstellung vermeiden
- 5 mg Folsäure/d während des 1. Trimesters
- Monotherapie in niedrigst wirksamer Dosierung
- AED-Spiegelbestimmung 1x/Trimenon
- Peripartale Vitamin-K-Substitution für die Mutter nicht erforderlich

erhöhtes Risiko für eine vorzeitige Wehentätigkeit beobachtet. Das Geburtsgewicht und der APGAR-Score nach einer Minute waren bei Müttern, die mit AEDs behandelt wurden, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung niedriger [15].

Die Anfallsfrequenz kann sich in der Schwangerschaft ändern. Bei den meisten Frauen (64 %) bleibt die Anfallsfrequenz jedoch während der Schwangerschaft gleich. Bei 17 % der Schwangeren kommt es zu einer Zunahme, bei 16 % zu einer Abnahme der Anfallsfrequenz [16]. Ursachen für eine erhöhte Anfallsfrequenz können eine verminderte AED-Dosis oder sogar ein Absetzen der AEDs aus Sorge um das ungeborene Kind oder zu geringe Plasmaspiegel während der Schwangerschaft darstellen. Bei Lamotrigin und Oxcarbazepin spielen verminderte Plasmaspiegel in der Schwangerschaft und erhöhte Spiegel postpartal durch eine veränderte Medikamentendisposition eine klinisch relevante Rolle. So kann es bei Patientinnen mit einer präkonzeptionell gut kontrollierten Epilepsie durch verminderte Plasmaspiegel bei gleicher Dosierung zu Anfällen während der Schwangerschaft kommen [17, 18]. Die Lamotrigin-Clearance lag in einer Studie während des 1. Trimenons bei 197 %, im 2. Trimenon bei 236 % und im 3. Trimenon bei 248 %, bei der Geburt sogar bei 264 %. Im Wochenbett fiel die Clearance wieder ab [19].

Ähnlich wie bei Komedikation mit oralen Kontrazeptiva oder bei einer Hormonersatztherapie kommt es auch in der Schwangerschaft zu hormonell bedingten verminderten Lamotrigin-Spiegeln [11, 20]. Bereits bei Kinderwunsch sollten daher mehrere Medikamentenspiegel bestimmt werden, um während der Schwangerschaft einen individuellen Referenzwert zur Verfügung zu haben. Bei Wiederauftreten von Anfällen bzw. bei deutlich verminderten AED-Spiegeln sollte die Dosis gesteigert werden. Nach der Geburt ist eine Dosisreduktion nötig, um postpartal erhöhte AED-Spiegel und damit einhergehende Nebenwirkungen zu vermeiden [16, 21]. Neben Lamotrigin und Oxcarbazepin wurden auch für Levetiracetam und Topiramal Spiegelschwankungen während der Schwangerschaft berichtet [22, 23]. Es scheint daher sinnvoll, für Lamotrigin, Oxcarbazepin, Levetiracetam und Topiramal einen individuellen, präkonzeptionellen Referenzwert zu ermitteln, in jedem Trimenon Spiegelkontrollen durchzuführen und auf dieser Basis individuelle Dosissteigerungen vorzunehmen. Die wahrscheinlich erforderliche Dosissteigerung v. a. bei Lamotrigin während der Schwangerschaft sollte bereits bei Therapiebeginn angesprochen werden, damit die Frauen im Falle einer Schwangerschaft darauf vorbereitet sind (Tab. 4).

Anfälle während der Schwangerschaft stellen ein gravierendes Problem dar, da mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen einerseits das theoretische Risiko einer Hypoxie

und andererseits ein Verletzungsrisiko für das Kind einhergeht [24]. Die Mehrheit der Patientinnen bleibt während der Schwangerschaft glücklicherweise anfallsfrei (67 %) [25]. Risikofaktoren für Anfälle während der Schwangerschaft sind fokale Epilepsien und Polytherapie [16]. Frühaborte, Todeburten und kindliche Blutungen wurden nach generalisierten tonisch-klonischen Anfällen beschrieben [26]. Anfälle während der Schwangerschaft waren häufiger mit einem niedrigen Geburtsgewicht assoziiert. Säuglinge von Frauen ohne Anfälle hatten kein höheres Risiko [27]. Auch der kognitive Outcome war bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft 5 oder mehr generalisierte tonisch-klonische Anfälle erlitten, schlechter [28]. Eine 9-monatige Anfallsfreiheit vor Eintritt der Schwangerschaft ist ein prognostisch guter Marker, da dieser mit einer bis zu 92%igen Wahrscheinlichkeit, auch während der Schwangerschaft anfallsfrei zu bleiben, verbunden war [21].

■ Ist eine natürliche Geburt möglich?

Um auf einen etwaigen Anfall während der Geburt reagieren zu können, sollte die Geburt in einem Schwerpunkt-Krankenhaus mit gynäkologischer, neurologischer, neonatologischer und anästhesiologischer Versorgung erfolgen. Von einer Hausgeburt wird abgeraten. Bei Auftreten eines Anfalls während der Geburt sollten ebenso wie in der Schwangerschaft Maßnahmen getroffen werden, die einer Verletzung von Mutter und Kind vorbeugen [10]. Bei Auftreten eines Anfalls mit einer Dauer von > 5 Minuten ist von einem Status epilepticus auszugehen. Für die Behandlung des Status epilepticus gelten dieselben Empfehlungen wie bei nicht-schwangeren Patientinnen (siehe DGN-Leitlinien). Das Risiko eines Anfalls während der Geburt korreliert mit der Anfallsfrequenz während der Schwangerschaft und liegt bei 3,5 % [16]. Auch im Kreißsaal sollten die AEDs in der üblichen Dosierung eingenommen werden. Eine vaginale Entbindung ist bei gut kontrollierter Epilepsie möglich.

Bei häufig auftretenden Anfällen (1 generalisierter tonisch-klonischer Anfall/Woche, mehrere fokale Anfälle/Tag) wird eine Sectio empfohlen [10]. In einer Meta-Analyse zeigte sich bei Frauen mit Epilepsie kein erhöhtes Risiko für eine Sectio, maternale Blutungen bzw. frühzeitige Wehen/Entbindung. Bei Raucherinnen mit Epilepsie war das Risiko für eine Frühgeburt erhöht [21]. Bezüglich eines eventuell erhöhten Blutungsrisikos von Neugeborenen epilepsiekranker Mütter und AEDs liegen keine aussagekräftigen Daten vor [29].

Eine präpartale Vitamin-K-Substitution wird nicht mehr empfohlen, da es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Blutungsrisiko unter einer AED-Therapie gibt. Eine postpartale Vitamin-K-Gabe des Neugeborenen sollte in der für alle Neugeborenen üblichen Dosis erfolgen [29].

Schlafentzug im Rahmen der Geburt, im Wochenbett oder zuhause sollte vermieden werden, um keine Anfälle zu provozieren. An lebenspraktischen Maßnahmen werden zur Erhöhung der Sicherheit für das Kind ein Wickeln am Boden, ein Kinderwagen mit automatischer Bremse und das Baden des Kindes in einer Babysitzbadewanne bzw. zu zweit empfohlen [30].

■ Dürfen Frauen mit Epilepsie stillen?

Muttermilch wird von vielen Eltern und Ärzten sowie der WHO als optimale Ernährung während der ersten 6 Monate eingestuft. Bei Frauen mit Epilepsie besteht die Sorge, dass AEDs in der Muttermilch einen schädigenden Einfluss auf das Baby ausüben könnten. Obwohl viele AEDs in die Muttermilch übergehen, besteht derzeit kein Hinweis für einen negativen Effekt von durch die Muttermilch verabreichten üblichen AEDs auf das Neugeborene, Epilepsiepatientinnen dürfen daher in der Regel stillen. In einer rezenten Studie wurde kein negativer Effekt von gestillten im Vergleich zu nicht gestillten Kindern bei einer Monotherapie mit Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin oder Valproinsäure während der Schwangerschaft und Stillperiode auf den kognitiven Outcome des Kindes im Alter von 3 Jahren gefunden [31]. Clonazepam, Eslicarbazepinacetat, Ethosuximid, Gabapentin, Levetiracetam, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramat, und Zonisamid gehen in die Muttermilch über. Carbamazepin, Phenytoin und Valproinsäure gehen nicht in relevanten Dosen in die Muttermilch über [32–34]. Bei einer Behandlung mit Zonisamid, Benzodiazepinen und Ethosuximid wird eine Zusatzernährung mit Milchpräparaten für Säuglinge empfohlen. Bei Therapie mit Primidon und Phenobarbital wird vom Stillen abgeraten (Cave: Entzugsanfälle des Neugeborenen) [33, 35, 36].

In tierexperimentellen Studien gingen Lacosamid und Perampanel in die Muttermilch über (European Medicines Agency, Produktinformation).

■ Welche gesundheitlichen Risiken bestehen für Kinder von Müttern mit Epilepsie?

Risiko für Malformationen

Die Wahrscheinlichkeit für Malformationen und spontane Aborte in der Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 1 und 2 %. Kinder von Frauen mit Epilepsie, die keine AEDs einnehmen, haben ähnliche Malformationsraten wie die Allgemeinbevölkerung. Die Epilepsie an sich ist daher mit keinem erhöhten Risiko für Malformationen vergesellschaftet [37]. Bei Frauen mit Epilepsie, die AEDs einnehmen, ist das Risiko für Malformationen etwa doppelt so hoch (3–9 %), wobei die Einnahme einer Kombinationstherapie mit einem besonders hohen Risiko einer Fehlbildung einhergeht (bis 19 %) [38]. Sehr hohe Malformationsraten wurden unter Valproinsäure-Dosen von mehr als 1000 mg/Tag bzw. einer Polytherapie, die Valproinsäure beinhaltet, beobachtet (bis 24 %) [14, 38]. Auch in einer Meta-Analyse zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Malformationen bei Exposition gegenüber Valproinsäure im ersten Trimenon im Vergleich zu Carbamazepin, Phenytoin und Lamotrigin [15]. Aufgrund des hohen Fehlbildungsrisikos (nur 76 % der Patientinnen mit einer Valproinsäure-Dosis > 1500 mg/Tag hatten Kinder ohne Fehlbildungen! [14]) wird von der Amerikanischen, Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Epileptologie von einer Valproinsäure-Therapie während des ersten Trimenons abgeraten. Falls eine Valproinsäure-Therapie unumgänglich ist, sollte die Dosis möglichst niedrig gehalten und Valproinsäure in Monotherapie verabreicht werden. Ein Absetzen der Valproinsäure-Therapie bei Bekanntwerden der Schwangerschaft ist sinnlos, da die kritische Entwicklungsphase (das Neuralrohr schließt sich am

26. Tag nach der Konzeption) zu diesem Zeitpunkt bereits abgelaufen ist. Die Therapieentscheidung muss daher vor Beginn der Schwangerschaft erfolgen. Da viele Schwangerschaften ungeplant sind, sollte bei allen Frauen mit Epilepsie im gebärfähigen Alter die Notwendigkeit einer Valproinsäure-Therapie kritisch überprüft werden.

Auf Basis des EURAP-Schwangerschaftsregisters [14] wurden 4540 Schwangerschaften von Frauen mit Epilepsie und einer antiepileptischen Medikation während der Schwangerschaft analysiert. Die Risikofaktoren für eine Malformation waren: elterliche Malformation (4-fach erhöht), Valproinsäure- und Phenobarbital-Therapie, Carbamazepin > 400 mg/Tag, wobei höhere AED-Dosen zum Zeitpunkt der Konzeption mit einer höheren Missbildungsrate für alle eingeschlossenen AEDs (Valproinsäure, Lamotrigin, Carbamazepin, Phenobarbital) verbunden waren. In der Gruppe der Patientinnen mit niedrigen AED-Dosen (< 300 mg Lamotrigin, < 400 mg Carbamazepin) waren die Missbildungsraten am niedrigsten. Das Risiko einer Malformation dürfte daher sowohl vom jeweiligen AED als auch von der Dosis abhängig sein. Insgesamt traten am häufigsten kardiale Fehlbildungen auf (0–8 %). Die Malformationsrate unter einer Valproinsäure-Dosis von < 700 mg/Tag war mit einer Carbamazepin-Dosis von 400–1000 mg und einer Lamotrigin-Dosis von > 300 mg/Tag vergleichbar. Daten bezüglich erhöhter Malformationsraten unter Lamotrigin wurden unter anderem durch die EURAP-Studie relativiert [14].

Eine Arbeit aus Dänemark beschrieb in einer Gruppe von 1532 Kindern von Frauen mit Epilepsie eine Fehlbildungsrate von 3,7 % unter Lamotrigin, 2,8 % unter Oxcarbazepin und 4,6 % unter Topiramat. Gabapentin und Levetiracetam wurden sehr selten eingesetzt (n = 59 bzw. n = 58), wobei in dieser Gruppe nur ein bzw. kein Kind eine Malformation aufwies. Die Autoren schlossen daher auf kein erhöhtes Risiko einer kindlichen Malformation bei folgenden neueren AEDs: Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramat, Gabapentin und Levetiracetam [39].

Anhand des nordamerikanischen Schwangerschaftsregisters wurden 7370 Frauen mit Epilepsie und einer antiepileptischen Medikation ausgewertet. Die Malformationsraten waren unter Valproinsäure-Therapie am höchsten und unter Lamotrigin bzw. Levetiracetam am niedrigsten (Malformationsraten 9,3 % für Valproinsäure, 4,2 % für Topiramat, 3,0 % für Carbamazepin, 2,4 % für Levetiracetam und 2,0 % für Lamotrigin) [40].

Eine rezente britische Studie berichtete über 671 Schwangerschaften unter einer Levetiracetam-Therapie. Lediglich bei 2 von 304 Schwangerschaften unter einer Levetiracetam-Monotherapie wurden Malformationen beobachtet (0,7 %). Bei einer Polytherapie, die auch Levetiracetam einschloss, trat bei 5,6 % der Kinder eine Malformation auf [41].

Die Malformationsraten nach Gabapentin-Exposition waren bei 223 Schwangerschaften ähnlich wie jene ohne Exposition [42].

Bei Menschen mit Epilepsie unter Behandlung mit Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon oder Valproinsäure wurden niedrigere Folsäure-Serumwerte gefunden als bei nicht-behandelten Epilepsiepatienten oder ge-

sunden Kontrollen [43]. Zur Verhinderung von Neuralrohrdefekten wird für alle Frauen mit Epilepsie im gebärfähigen Alter eine Folsäureprophylaxe mit 5 mg Folsäure/Tag bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft empfohlen [29]. Ebenso scheint die Abortrate unter Folsäuresubstitution niedriger zu sein [44]. Nur 35 % der Epilepsiepatientinnen in der EURAP-Studie standen in der Frühschwangerschaft unter einer ausreichend dosierten Folsäuretherapie [14]. Bei nur 7 der 17 Kinder mit Neuralrohrdefekten in der EURAP-Studie erfolgte eine Folsäureprophylaxe [14].

Risiko für eine Entwicklungsstörung

Kinder von Frauen mit Epilepsie und Einnahme von AEDs waren bei der Geburt kleiner und hatten einen niedrigeren APGAR-Score [15]. Abgesehen von Fehlbildungen wurde ein im Durchschnitt um 9 Punkte verminderter IQ bei Kindern im Alter von 3 Jahren, die intrauterin gegenüber Valproinsäure exponiert waren, im Vergleich zu gegenüber Lamotrigin exponierten Kindern, beobachtet. Diese Assoziation war abhängig von der Valproinsäure-Dosis. Der negative Einfluss von Valproinsäure auf die kognitiven Leistungen der Kinder war auch in einer Follow-up-Studie nach 6 Jahren fassbar [45, 46]. Auch für eine Carbamazepin-Therapie während der Schwangerschaft wurden negative Effekte auf die verbalen Fähigkeiten der Kinder berichtet [31]. Kinder, deren Mütter mit Levetiracetam behandelt wurden, zeigten im Alter von bis zu 24 Monaten keinen Unterschied in der kognitiven Entwicklung im Vergleich zu Kindern, die während der Schwangerschaft keinen AEDs ausgesetzt waren [47]. Bei einer Behandlung der Mutter mit Valproinsäure oder Carbamazepin während der Schwangerschaft kam es in einer rezenten Studie zu einer Dosis-abhängigen Verminderung der motorischen Funktionen im Alter von 3 Jahren [48]. Eine große schwedische Studie untersuchte 1235 Kinder, die zwischen 1973 und 1986 geboren wurden. 641 Kinder waren während der Schwangerschaft einem AED ausgesetzt. Kinder, die einer Polytherapie ausgesetzt waren, hatten ein größeres Risiko, die Schule nicht abzuschließen. Eine Monotherapie war mit keinem erhöhten Risiko eines Schulabbruchs verbunden. Allerdings schlossen Kinder von Müttern mit Epilepsie seltener mit ausgezeichnetem Erfolg ab [49].

Genetisches Risiko

Die Ätiologie der Epilepsie ist heterogen, es werden sowohl genetische (mono- und polygene) als auch epigenetische Faktoren für die Entstehung einer Epilepsie verantwortlich gemacht. Derzeit ist nur eine geringe Zahl monogener Erbgänge bekannt. Eine genetische Ursache dürfte vor allem bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien eine Rolle spielen. Das Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln, liegt für Kinder, deren Mütter an Epilepsie leiden, bei 2,8–8,7 %. Eine Epilepsie des Vaters birgt im Gegensatz zur maternalen Erkrankung kein bzw. ein nur gering erhöhtes Risiko, die Erkrankung zu vererben (1,0–3,6 %). Insgesamt weisen jedoch nur relativ wenige Epilepsiepatienten eine positive Familienanamnese auf (10 %) [50].

■ Ist der Hormonhaushalt bei Frauen mit Epilepsie verändert?

Bei Frauen mit Epilepsie wurden Veränderungen des endokrinen Systems beobachtet. Wie bereits erwähnt, können Anfäl-

le das Hormonsystem auf Ebene des Hypothalamus und der Hypophyse beeinflussen. Andererseits können AEDs einen direkten Einfluss auf das Hormonsystem haben oder das Hormonsystem indirekt über eine Gewichtszunahme bzw. veränderte Insulinresistenz beeinflussen [51]. Einige AEDs wie Phenytoin, Carbamazepin und Valproinsäure können die Freisetzung von LH, Prolaktin, Östradiol sowie des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) beeinflussen. Bei Epilepsiepatientinnen wurden verminderte LH- und Östradiolwerte sowie erhöhte Prolaktin- und SHBG-Werte gefunden [52]. Durch die erhöhten SHBG-Konzentrationen sind die freien und somit biologisch wirksamen Sexualhormon-Spiegel erniedrigt. Der Einfluss von AEDs auf den weiblichen Hormonhaushalt hat klinisch relevante Folgen, wie z. B. die Entwicklung eines Polyzystischen Ovar-Syndroms.

Menstruationsbezogene Anfälle

Einige Studien konnten einen prokonvulsiven Effekt von Östrogenen und einen antikonvulsiven Effekt von Gestagenen zeigen. Als „katameniale Anfallscluster“ wird eine doppelt so hohe Anfallsfrequenz an bestimmten Zyklustagen über einen Zeitraum von 6 Monaten bezeichnet. Bis zu einem Drittel der Frauen mit Epilepsie scheint an zyklusabhängigen Anfällen zu leiden [53]. Die Anfallscluster können während 3 Episoden auftreten: (i) periovulatorisch (bei ovulatorischen Zyklen: Östrogenspitze), (ii) perimenstruell (bei ovulatorischen Zyklen: Progesteronabfall kurz vor Menses und in den ersten Tage der Menses), (iii) zweite Zyklushälfte (bei anovulatorischen Zyklen: erniedrigter Progesteronspiegel und erhöhter Östrogenspiegel) [53]. Zur Therapie von katamenialen Anfallsclustern existieren nur offene Studien mit geringen Fallzahlen. Diesen Studien nach führte die Behandlung mit Progesteron und Antiöstrogenen (Clomiphen) zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz [8]. Auch eine perimenstruelle 10-tägige Behandlung mit Clobazam führte zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz ohne Toleranzentwicklung [54]. Eine kontinuierliche Einnahme eines oralen Kontrazeptivums kann ebenfalls zyklische, endogene hormonelle Schwankungen verhindern [8].

Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS)

Ein Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS) umfasst eine Kombination von Ultraschall-morphologisch diagnostizierten polyzystischen Ovarien, klinischen Zeichen eines Hyperandrogenismus (Akne, Haarausfall, vermehrte Gesichts- und Körperbehaarung) oder eine laborchemisch verifizierte Hyperandrogenämie sowie eine Oligo- oder Amenorrhoe (wobei unterschiedliche Definitionen vorgeschlagen wurden, siehe [4]). Die Prävalenz eines PCOS ist bei Frauen mit Epilepsie bereits ohne AED-Einnahme deutlich erhöht (6 % in der Allgemeinbevölkerung vs. 20 % bei Frauen mit Epilepsie) [3]. Zusätzlich wurde vor allem eine Valproinsäure-Therapie für die Entwicklung eines PCOS verantwortlich gemacht, wobei ein früher Therapiebeginn (vor dem 26. Lj.) ein erhöhtes Risiko darstellen dürfte [55]. Diese Beobachtung wird durch erhöhte Testosteronwerte bei postpubertären Mädchen unter Valproinsäure-Behandlung untermauert [56]. Bei Diagnose eines PCOS sollte Valproinsäure durch ein anderes AED ersetzt werden [57]. Nach Wechsel auf Lamotrigin wurde eine Normalisierung der Hyperandrogenämie beobachtet [57]. Neben dem PCOS wurde unter einer Valproinsäure-Therapie auch eine Gewichtszunahme beobachtet, die auf eine Hyper-

insulinämie/Insulinresistenz sowie eine Hyperleptinämie/Leptinresistenz zurückgeführt wurde [58].

Osteopathie

Osteopathien sind eine häufige Komorbidität bei Menschen mit Epilepsie. Die Hälfte der Menschen, die langfristig mit AEDs behandelt werden, leidet unter einer Osteopathie [59]. Das Frakturrisiko ist bei Epilepsiepatienten 2–3-mal so hoch. Die Ursachen dürften multifaktoriell sein: erhöhter Knochen turnover durch AEDs, höhere Raten von Osteopenie/Osteoporose und häufigere Stürze. Den enzyminduzierenden AEDs wird ein negativer Effekt auf den Knochenmetabolismus über Veränderungen des Vitamin-D-Haushalts zugeschrieben. Für Phenytoin gibt es überzeugende Hinweise für eine niedrigere Knochendichte [60]. Valproinsäure dürfte zu einer Missbalance zwischen Osteoklasten und Osteoblasten führen. Für die neueren AEDs stehen noch keine Daten zur Verfügung. In der Postmenopause werden daher 5-jährliche Knochendichtemessungen empfohlen [10].

Menopause

Bei Frauen mit Epilepsie kommt es häufiger zu einem frühzeitigen Ausfall der Ovarialfunktion und einer vorzeitigen Menopause. Die Ursachen der vorzeitigen Menopause sind nicht vollständig geklärt. Während der Perimenopause kommt es zu hohen Östrogenwerten, in der Postmenopause sind die Östrogenwerte stabil niedrig. Es gibt Berichte über eine perimenopausale Zunahme der Anfallsfrequenz und eine Verbesserung der Anfallsituation nach Eintritt der Menopause [61]. Die perimenopausale Zunahme der Anfallsfrequenz kann durch einen prokonvulsiven Effekt von Östrogen erklärt werden. Östrogene sind auch Bestandteil einer Hormonersatztherapie in der Postmenopause. Eine Hormonersatztherapie führte in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie zu einer Dosis-abhängigen Erhöhung der Anfallsfrequenz [20]. Kombinationspräparate aus 17-beta-Östradiol mit einem natürlichen Progesteron können bei Frauen mit Epilepsie als Hormonersatztherapie erwogen werden [62]. Bei einer Hormonersatztherapie kann es ebenso wie bei der Behandlung mit oralen Kontrazeptiva zu um ein Drittel verminderten Lamotrigin-Spiegeln kommen [61].

■ Ist der Hormonhaushalt von Männern mit Epilepsie verändert?

Fertilitätsprobleme treten bei Männern mit Epilepsie häufiger auf als bei Männern in der Allgemeinbevölkerung. So leiden 20–50 % der Männer mit Epilepsie unter Störungen der Sexualfunktionen [63]. Diese äußern sich als Libidominde rung, Impotenz und Infertilität [64, 65]. Als Ursachen werden die Epilepsie an sich, psychosoziale Faktoren, Komorbiditäten und die antiepileptische Medikation diskutiert. Auch die Art des Antiepileptikums könnte einen Einfluss auf die Sexualhormone und Sexualfunktion haben. So wurden bei Männern mit Epilepsie und Einnahme von Enzym-induzierenden AEDs eine verminderte Sexualfunktion und geringere Testosteron-Werte als bei Männern mit einer Lamotrigin-Medikation oder bei gesunden Männern ohne AED-Einnahme gefunden [66]. Prinzipiell liegt Testosteron in 3 Formen vor: 1.) fest gebunden an SHBG (45–50 %), 2.) locker gebunden an Albumin (50–55 %) und 3.) ungebunden (1–2 %). Nur das freie

und das an Albumin gebundene Testosteron sind biologisch aktiv [63]. Erhöhte SHBG-Werte können durch Enzym-induzierende AEDs bedingt sein und führen zu einer verminderten Bioaktivität von Testosteron. Die verminderte Bioaktivität von Testosteron könnte zu einer verminderten Potenz und daher verminderten Fertilität führen [65]. Erhöhte SHBG-Werte wurden auch mit einer verminderten sexuellen Lebensqualität in Verbindung gebracht [67]. Enzym-induzierende AEDs erhöhen nicht nur die Menge von SHBG in der Leber, sondern vermindern auch die Testosteron-Synthese. Sperma-Analysen ergaben eine verminderte Anzahl, abnorme Morphologie und gestörte Motilität bei bis zu 90 % der Männer mit Epilepsie [68]. Interessanterweise zeigen Spermien von Männern, die mit Levetiracetam behandelt werden, eine ähnliche Morphologie wie Kontrollen, die Motilität war jedoch vermindert [69]. Die verminderte Fertilität von Männern mit Epilepsie kann jedoch nicht alleine auf veränderte Testosteron-Werte bzw. SHBG-Werte zurückgeführt werden [64]. Auch psychosoziale Aspekte wie Depression und Stigma-induzierte soziale Isolierung können die Fertilität herabsetzen [70]. Zudem gibt es Hinweise dafür, dass das Epilepsie-Syndrom einen Einfluss auf die Fertilität hat, da Menschen mit fokaler Epilepsie eine geringere Fertilität als Menschen mit generalisierter Epilepsie aufwiesen [70, 71].

Literatur:

- 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.
- Verrotti A, D'Agostino C, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. Epilepsy, sex hormones and antiepileptic drugs in female patients. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1803–14.
- Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure* 2008; 17: 101–10.
- Hu X, Wang J, Dong W, Fang Q, Hu L, Liu C. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. *Epilepsy Res* 2011; 97: 73–82.
- Sukumaran SC, Sarma PS, Thomas SV. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 1351–5.
- O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1419–22.
- Schwenkhausen AM, Stodieck SRG. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure* 2008; 17: 145–50.
- Pennell PB. Hormonal aspects of epilepsy. *Neurol Clin* 2009; 27: 941–65.
- Deichmann S, Luef G. Carbamazepine coadministration with an oral contraceptive. *Epilepsia* 2013; 54: 953.
- Weil S, Deppe C, Noachtar S. The treatment of women with epilepsy. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 787–93.
- 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.
- Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48: 484–9.
- Seeber B, Ziehr SC, Gschliebtaer A, et al. Quantitative levonorgestrel plasma level measurements in patients with regular and prolonged use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2012; 86: 345–9.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, et al. EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10: 609–17.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 133–41.
- The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66: 354–60.
- Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008; 70: 2130–6.
- Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54: 405–14.
- Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S, Scheffold JC, Schmitz B, et al. Prospectively assessed changes in lamotrigine concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res* 2009; 85: 60–4.
- Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, Koppel BS, Christos PJ, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, pla-

- cebo-controlled study. *Epilepsia* 2006; 47: 1447–51.
21. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): 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 American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 126–32.
22. Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI, Reimers A, Lillestølen KM, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia* 2009; 50: 480–5.
23. Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1692–5.
24. Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, et al. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy – a matter of importance for the baby? *J Neurol* 2013; 260: 484–8.
25. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54: 1621–7.
26. Pennell PB. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol* 2002; 22: 299–308.
27. 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.
28. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575–83.
29. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 142–9.
30. Bagshaw J, Crawford P, Chappell B. Problems that mothers' with epilepsy experience when caring for their children. *Seizure* 2008; 17: 42–8.
31. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain* 2011; 134: 396–404.
32. Tomson T, Palm R, Kallen K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 48: 1111–6.
33. Hovinga CA, Pennell PB. Antiepileptic drug therapy in pregnancy II: fetal and neonatal exposure. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 241–58.
34. Tomson T, Luef G, Sabers A, Pittschieler S, Ohman I. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology* 2006; 67: 1297–9.
35. Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 460–8.
36. Rauchenzauner M, Kiechl-Kohlendorfer U, Rostasy K, Luef G. Old and new antiepileptic drugs during pregnancy and lactation – report of a case. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 719–20.
37. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004; 27: 197–202.
38. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81: 1–13.
39. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011; 305: 1996–2002.
40. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012; 78: 1692–9.
41. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013; 80: 400–5.
42. Fujii H, Goel A, Bernard N, et al. Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. *Neurology* 2013; 80: 1565–70.
43. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, Widman G, Stoffel-Wagner B, Weller M, Elger CE. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Ann Neurol* 2011; 69: 352–9.
44. Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, et al. Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy. *J Neurol* 2008; 255: 1926–31.
45. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597–605.
46. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 244–52.
47. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA; Liver-pool Manchester Neurodevelopment Group; UK Epilepsy and Pregnancy Register. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology* 2011; 76: 383–9.
48. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 240–6.
49. Forsberg L, Wide K, Källén B. School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs in utero – a population-based study. *Epilepsia* 2011; 52: 364–9.
50. Winawer MR, Shinnar S. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families? *Epilepsia* 2005; 46: 24–30.
51. Bauer J, Cooper-Mahkorn D. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: menstrual cycle abnormalities, fertility, and polycystic ovary syndrome. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 135–55.
52. Bauer J. Interactions between hormones and epilepsy in female patients. *Epilepsia* 2001; 42: 20–2.
53. Herzog AG. Catamenial epilepsy: definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008; 17: 151–9.
54. Feely M, Gibson J. Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1279–82.
55. Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol* 2008; 64: 200–11.
56. Vainionpää LK, Rättyä J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 444–50.
57. Isojärvi JI, Rattya J, Myllylä VV, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43: 446–51.
58. Rauchenzauner M, Haberlandt E, Scholl-Bürgi S, Karall D, Schoenherr E, et al. Effect of valproic acid treatment on body composition, leptin and the soluble leptin receptor in epileptic children. *Epilepsy Res* 2008; 80: 142–9.
59. Bartl R. [Antiepileptic drug-induced osteopathy. Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 1475–9.
60. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008; 17: 181–6.
61. Harden CL. Issues for mature women with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 385–95.
62. Erel T, Guralp O. Epilepsy and menopause. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 749–55.
63. Blume WT. Low fertility in men with epilepsy: unhappy, uninterested, unable. *Epilepsy Curr* 2009; 9: 69–70.
64. Talbot JA, Sheldrick R, Caswell H, Duncan S. Sexual function in men with epilepsy: how important is testosterone? *Neurology* 2008; 70: 1346–52.
65. Verrotti A, Loiacono G, Laus M, Coppola G, Chiarelli F, Tiboni GM. Hormonal and reproductive disturbances in epileptic male patients: emerging issues. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 519–27.
66. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005; 65: 1016–20.
67. Molleken D, Richter-Appelt H, Stodieck S, Bengner T. Sexual quality of life in epilepsy: correlations with sex hormone blood levels. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 226–31.
68. Roste LS, Tauboll E, Haugen TB, Bjornenak T, Saetre ER, Gjerstad L. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate or carbamazepine monotherapy. *Eur J Neurol* 2003; 10: 501–6.
69. Xiaotian X, Hengzhong Z, Yao X, Zhipan Z, Daoliang X, Yumei W. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 1492–7.
70. Schupf N, Ottman R. Likelihood of pregnancy in individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: social and biologic influences. *Epilepsia* 1994; 35: 750–6.
71. Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Fertility in patients with epilepsy: a population-based study. *Neurology* 1998; 51: 71–3.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Luef
 Universitätsklinik für Neurologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
 E-Mail: gerhard.luef@i-med.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)