

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Luef G

Epilepsie und Schwangerschaft

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006; 24 (2)
(Ausgabe für Schweiz), 23-23*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006; 24 (2)
(Ausgabe für Österreich), 23-32*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

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

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21



Ab sofort in unserem Verlag

Thomas Staudinger
Maurice Kienel

ECMO

für die Kitteltasche

2. Auflage Jänner 2019
ISBN 978-3-901299-65-0
78 Seiten, div. Abbildungen
19.80 EUR

Krause & Pachernegg
GmbH

Bestellen Sie noch heute Ihr Exemplar auf
www.kup.at/cd-buch/75-bestellung.html

Epilepsie und Schwangerschaft

G. Luef

Schwangerschaften epilepsiekranker Frauen beschäftigen Neurologen und Gynäkologen gleich häufig. Die Fertilität epilepsiekranker Frauen ist auf 50–80 % im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen vermindert. Dies hat biologische, medikamentöse und psychosoziale Gründe, die in den Bereichen Partnerschaft/Kinderwunsch, (Hypo-) Sexualität, Konzeption und Schwangerschaftsverlauf ihren Niederschlag finden.

Etwa 1 % aller Schwangeren leidet an einer Epilepsie. Die Mehrzahl dieser Schwangerschaften verläuft komplikationslos und es werden meist gesunde Kinder geboren. Eine Epilepsie stellt also in der Regel keinen Grund dar, auf Kinder zu verzichten.

Es besteht zwar für Kinder epilepsiekranker Eltern ein leicht erhöhtes Fehlbildungsrisiko, die Angst vor Fehlbildungen ist aber meist zu groß und das Risiko kann zusätzlich verringert werden, wenn eine Schwangerschaft sorgfältig geplant wird und vorbeugende Maßnahmen getroffen werden.

Zahlreiche Fragen zum Einfluß der Schwangerschaft auf Epilepsien oder der Epilepsie auf das geburtshilfliche Outcome, zum prinzipiellen Management von Epilepsie bei Frauen im gebärfähigen Alter, zur Teratogenität von Antiepileptika (AED, Antiepileptic Drug) und zu epilepsiebezogenen Notfällen während der Schwangerschaft treten auf.

Ärzte werden von ihren Patientinnen häufig gefragt: „Darf ich schwanger werden? Schaden die Antiepileptika? Darf ich mein Kind stillen?“ Aufgrund einer unrealistischen Risikoeinschätzung bezüglich Genetik, teratogenem Risiko, Gefahr durch

Anfälle und Versorgung des Kleinkindes werden Frauen nach wie vor häufig falsch beraten.

Lange Zeit wurde Patientinnen mit Epilepsie abgeraten, Kinder zu bekommen. Mit der sich verbessernden Kenntnis der Epilepsie- und Anfallsformen, mit dem wachsenden Wissen über Vererbung der Epilepsie und der Möglichkeit einer besseren Betreuung von Schwangerschaften epilepsiekranker Frauen wird ein Umfeld geschaffen, in dem Patientinnen die Erfüllung des Kinderwunsches erheblich erleichtert werden kann. Auch die Verbesserungen in der Pränataldiagnostik und somit der Früherkennung etwaiger Fehlbildungen und das Erarbeiten verschiedener Möglichkeiten der Vorbeugung haben epilepsiekranken Frauen neue Wege eröffnet. Doch stehen wir noch lange nicht am Ende der Möglichkeiten, um Schwangerschaften dieser Patientinnen sicherer zu gestalten. Es sind noch viele Fragen offen und es gibt sicherlich noch etliche Verbesserungsmöglichkeiten in der Therapie der Epilepsie in Zeiten einer Schwangerschaft. Um die Therapiemöglichkeiten verbessern zu können, muß aber mehr Klarheit über die verschiedenen Risiken erlangt werden. Das Europäische Schwangerschaftsregister (EURAP), das mittlerweile weit über Europa hinausreicht, wird viele offene Fragen klären.

Beratung

Die schwangere Frau mit Epilepsie braucht wesentlich mehr einfühlsame und fachkundige Beratung als eine gesunde Schwangere.

Über 90 % der Schwangerschaften verlaufen weitgehend problemlos. Auch die Anfallsfrequenz ist nur bei sehr wenigen Patientinnen gesteigert. Trotzdem ist es wichtig, daß im speziellen Fall der Schwangerschaft einer Frau mit Epilepsie verschiedene Fachkräfte zusammenarbeiten. Neurologen sollten also mit Gynäkologen, Internisten, Hebammen und Pädiatern in Kontakt stehen. Es sollte in Abstimmung mit den anderen Abteilungen eine ideale Therapie erarbeitet, mögliche Absetzversuche einer antiepileptischen Therapie besprochen und das Risiko von Fehlbildungen und Schwangerschaftskomplikationen gemeinsam erörtert werden.

Ein gewisser Anteil der Schwangerschaften ist nicht geplant bzw. haben die Frauen vor Eintreten der Schwangerschaft keinen

Arzt aufgesucht. In Tirol suchen 84,9 % der Schwangeren vor der 12. Schwangerschaftswoche einen Arzt auf, in den USA im Vergleich dazu nur etwa 50 %.

Auch ein Teil der an Epilepsie erkrankten Frauen versäumt es in den ersten paar Wochen, unter ärztlicher Kontrolle zu sein. Dies steigert besonders bei diesen Patientinnen das Risiko einer Fehlgeburt oder von Schwangerschaftskomplikationen. Es ist deshalb von besonderer Wichtigkeit, genau in diesen ersten paar Wochen die Patientin unter regelmäßiger Kontrolle zu behalten.

Schwangerschaften von Frauen mit Epilepsie zeigen öfter Spontanaborte und andere Komplikationen. Diese Komplikationen sind wahrscheinlich multifaktoriell. Sie können Folge der AED-Behandlung sein und beinhalten psychosoziale und sozioökonomische Faktoren.

Bei einer optimalen Beratung der Schwangeren sollten speziell folgende Punkte beachtet werden:

- Gute Ernährung und guter Gesundheitszustand vor Schwangerschaftseintritt
- Vorsichtiger Umgang mit der Patientin
- Schlafhygiene
- Entsprechende Folsäurezufuhr und Serumspiegel
- Gute Anfallskontrolle mit möglichst niedriger AED-Zufuhr

Schwangerschaftskomplikationen

Verschiedene Studien berichten von vermehrtem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen wie Gestosen, Blutungen, vorzeitiger Plazentalösung oder vorzeitigen Wehen bei an Epilepsie erkrankten Frauen.

Das relative Risiko für Komplikationen liegt 1,5–3mal höher als bei Frauen ohne Epilepsie. Dieses erhöhte Risiko ist multifaktoriell bedingt. Neben den Anfällen an sich, die durch Hypoxie dem Ungeborenen schaden können, und der gewissen Teratogenität der Antiepileptika spielt auch der Lebensstil der Frau eine große Rolle. Wichtig ist auf jeden Fall die Gesundheit der Frau, eine gesunde Ernährung und eine möglichst gute Lebensqualität. Zigaretten, Alkohol und die Einnahme anderer Medikamente und Drogen sollten vermieden werden. Die Patientin sollte sich regelmäßig einer ärztlichen Kontrolle unterziehen. So können schwankende Serumspiegel der

Medikamente in den Griff bekommen werden und etwaige Komplikationen früh erkannt werden.

Umfangreiche und gute Betreuung durch einen Facharzt sind deshalb von besonderer Wichtigkeit für eine Senkung der Schwangerschaftskomplikationen und ein positives Ergebnis der Schwangerschaft.

Anfallshäufigkeit

Bei einem gewissen Anteil der Patientinnen bleibt die Anfallshäufigkeit gleich, 17–35 % zeigen eine Steigerung. Bei den meisten liegt das aber an mangelndem Schlaf oder nicht regelmäßiger Einnahme der antiepileptisch wirksamen Medikamente. Der Grund dafür ist meistens, daß viele werdende Mütter fürchten, die Medikamente könnten dem Fetus schaden.

Entbindung

Mit Ausnahme weniger Frauen verläuft die Entbindung bei den Patientinnen ohne größere Komplikationen. Nur 1–2 % der Mütter haben während der Entbindung Anfälle. Trotzdem scheint es, daß etwas mehr Entbindungen Unterstützung brauchen, z. B. Einleitung durch den Arzt, Hilfsmittel wie Vakuumpumpe und Forzepszange oder Kaiserschnitt.

Eine finnische Studie ergab, daß bei 160 Kontrollschwangerschaften genau gleich viele Komplikationen auftraten wie bei den 160 untersuchten Schwangerschaften von Epilepsie-Patientinnen.

Deshalb merkten die Autoren an, daß viele Epilepsiepatientinnen Unterstützung während der Entbindungen bekämen, auch wenn es nicht wirklich nötig wäre. Diese Aussage bestätigen auch die Angaben des Statistischen Bundesamtes Deutschlands. In einer Pressemitteilung vom 4.11.2003 wird der Prozentsatz von Kaiserschnitten mit 22,6 % angegeben. Dieser ist tendenziell steigend. 1991 wurden nur 15,3 % mittels Sectio entbunden. Vaginal operative Entbindungen sind im Sinken (Vakuumentextraktion: 4,5 %; Forzepszange: 1,4 %). Diese Angaben sind für gesunde Mütter berechnet worden. Ebenso verzeichnet das Tiroler Geburtenregister 2002 einen ähnlich hohen Anteil an Sectiones (20,9 %). Im Vergleich dazu entbinden 70,1 % der Tirolerinnen spontan und 8,5 % mittels einer vaginal entbindenden Operation. 0,5 % der

Schwangeren entbinden durch vaginale Beckenendlagegeburt.

Genaue Zahlen zu Entbindungen bei an Epilepsie erkrankten Frauen sind nicht verfügbar.

Vererbungsrisiko

Epilepsien sind bis auf wenige Ausnahmen keine Erbkrankheit im eigentlichen Sinn. Vererbt wird nämlich nicht die Epilepsie selbst, sondern die Anfallsbereitschaft, also die Neigung zu Anfällen. Leidet ein Elternteil an einer idiopathischen Epilepsie, so liegt das Risiko für das Kind, an einer Epilepsie zu erkranken, bei 1 : 25. Hat ein Elternteil eine symptomatische Epilepsie, so beträgt das Risiko 1 : 67. Wenn beide Elternteile Epileptiker sind, überschreitet das Risiko 1 : 25.

Der Vererbungsmodus der Epilepsie ist nicht einfach zu erstellen, weil nicht alle Anfälle ätiologisch zugeordnet werden können. Retrospektive Studien zeigen einen gewissen genetischen Faktor bei einigen Epilepsiearten. So beschreibt eine australische Studie den Zusammenhang idiopathischer Epilepsie mit der Fehlfunktion bestimmter Ionenkanalsubeinheiten, welche mittels Mutationen bestimmter Gene vererbt wird. Die Vererbungsmuster sind jedoch nicht klar. Eine große italienische Studie berichtet vom Versagen bestimmter Muster im Vererbungsmodus bei Familien mit Epilepsie. Epilepsie der Mutter und primär generalisierte Anfälle erhöhen das Risiko, daß das Kind an Epilepsie erkrankt. Wenn die Mutter aber an einer symptomatischen Epilepsie, z. B. posttraumatisch, leidet, ist das Risiko für das Kind, auch an Epilepsie zu erkranken, fast vernachlässigbar im Vergleich zum Risiko der Normalbevölkerung. Hier liegt das Risiko zwischen 0,7 % und 1 %.

Antiepileptika in der Schwangerschaft

Die Dauerbehandlung

Die Epilepsie ist eine chronische Erkrankung, welche einer Dauerbehandlung bedarf. Die meisten Patienten nehmen Antiepileptika zur Anfallsreduktion. Da, wie schon erwähnt, speziell in der Schwangerschaft eine optimale Anfallskontrolle gefragt ist, müssen Frauen unter AED-Therapie diese meist weiterführen. Dabei sollte

das Antiepileptikum mit bester Anfallskontrolle und möglichst niedrigen Nebenwirkungen Mittel der Wahl sein. Am besten wäre es, wenn man das bei der Patientin am besten wirksame Medikament vor Eintreten der Schwangerschaft festlegen könnte, um nicht währenddessen Umstellungen vornehmen zu müssen. Wichtig ist auf jeden Fall, daß man die Serumspiegel der Frau regelmäßig kontrolliert, da diese in Laufe der neun Monate schwanken.

Es gibt aus tierexperimentellen Studien Hinweise, daß nahezu alle AEDs eine gewisse Teratogenität besitzen. Studien an Patienten sind weniger klar zu definieren, deuten aber auf einen teratogenen Effekt von AEDs hin.

Absetzversuche

Die sicherlich effektivste Methode, um Nebenwirkungen einer Therapie mit AEDs zu verhindern, wäre, die Medikamente vor Beginn der Schwangerschaft abzusetzen. Die American Academy of Neurology (AAN) und deren Quality Standards Subcommittee (QSS) empfehlen folgende Voraussetzungen:

- Anfallsfreiheit für zwei bis fünf Jahre
- Vorliegen nur einer Art der Epilepsie
- Normale Resultate bei neurologischen Tests
- Normaler IQ
- Normales EEG

Wenn diese Voraussetzungen nicht erfüllt werden, muß mit einem erneuten Auftreten von epileptischen Anfällen gerechnet werden.

Das Risiko für ein Wiederauftreten von Anfällen ist kumulativ, aber am höchsten in den ersten sechs Monaten nach Absetzen der Medikamente. Deshalb ist es wichtig, daß das Absetzen mindestens sechs Monate vor dem Eintreten der Schwangerschaft begonnen wird, damit der Anfang der Schwangerschaft nicht in diese Zeit fällt.

Monitoring

Das sorgfältige Monitoring der Einnahme von AEDs, von Serumspiegeln, Anfallshäufigkeit und Anfallsschwere ist von großer Bedeutung.

Die körperlichen und psychosozialen Risiken von Schäden bei Mutter oder Fetus, die mit Anfällen während der Schwangerschaft verbunden sind, machen eine mög-

licht gute Anfallskontrolle zu einem ganz wichtigen Pfeiler in der Behandlung von schwangeren Epileptikerinnen.

Deshalb ist es auch ganz wichtig, schwangere Patientinnen möglichst umfassend aufzuklären und ihnen die Unumgänglichkeit einer guten Compliance vor Augen zu führen. Auch über die Wichtigkeit regelmäßiger Kontrollen der Serumspiegel der einzelnen Wirkstoffe muß die Patientin in Kenntnis gesetzt werden.

Wenn Anfälle mit einer Monotherapie gut kontrolliert werden können, sollte man dieses AED beibehalten. Etwaige Änderungen der Therapie zu Zwecken von Risikoreduktion bezüglich der Teratogenität sollten nicht vorgenommen werden. Man würde nämlich damit gleichzeitig das Risiko einer Exazerbation der Anfälle beträchtlich steigern. Wenn man aber doch die Therapie ändern muß, sollte man das möglichst erst nach einem mehrwöchigen Bestehen der Schwangerschaft tun, da dann die für letale und schwere Fehlbildungen ausschlaggebende Zeit weitgehend vorüber ist. Sich überlappende Medikamentenkonzentrationen beim Wechsel von einer Monotherapie zu einer anderen belasten den Fetus zusätzlich.

Die Compliance der Patientinnen kann während der Schwangerschaft aus Furcht vor der Teratogenität der AEDs herabgesetzt sein. Umfassende Information der Mutter über die Schädlichkeit etwaiger Anfälle oder gar eines *Status epilepticus* können die Mitarbeit verbessern.

Es gibt noch keinen Konsens, wie häufig Frauen zur Kontrolle kommen sollten oder wie oft Medikamentenspiegel geprüft werden sollten. AED-Spiegel schwanken während der Schwangerschaft. Sie sinken während der Schwangerschaft und steigen wieder nach der Entbindung und im Wochenbett. Spiegel freier, nicht proteingebundener Anteile bleiben konstanter. Standardisierte Tests für die Messung von freien AED-Spiegeln sind im Handel erhältlich. Die Testung der Gesamtspiegel dagegen ist weniger günstig, weil Gesamtspiegel nichts über die Wirkung in der Schwangerschaft aussagen und nicht genug Aussagekraft in bezug auf hohe bzw. mittlere Spiegel freier Anteile haben.

Eine Untersuchung vor Eintreten der Schwangerschaft und ein Messen der Spie-

gel freier Anteile am Anfang jedes Trimenons müßten ausreichend sein für eine Frau mit Anfallskontrolle. Häufigere Kontrollen sind dann anzuraten, wenn Anfälle auftreten, wenn die Frau Nebenwirkungen spürt und wenn Noncompliance vermutet wird. Die primäre Indikation für Änderungen der Therapie, sei es in der Dosis oder des Medikaments, bleiben nach wie vor schlechte Anfallskontrolle und Nebeneffekte der Medikamente. Es ist noch nicht geklärt, ob dem Spiegelabfall bei Lamotrigin (LTG) im zweiten Trimenon eine Dosisanpassung folgen sollte, da eine Teratogenität nach dem UK-Register dosisabhängig sein könnte. Aktuelle Daten aus EURAP zeigen jedoch auch eine Anfallshäufung bei mangelnder Dosisanpassung.

Pränatale Diagnostik

Alle Patientinnen, die mit Antiepileptika therapiert werden, sollten über die Möglichkeit der pränatalen Diagnostik informiert werden. Zwischen dem 14. und dem 21. Entwicklungstag vollzieht sich der Schluß des Neuralrohres. Bogenschlußanomalien können ab der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) mit dem Ultraschallgerät detektiert werden. Sicher diagnostizieren kann man sie ab der 18. SSW. Zwischen der 20. und der 24. SSW lassen sich orofaziale und kardiale Mißbildungen erkennen. Man kann heute mit Hilfe der neueren hochauflösenden Ultraschallgeräte rund 94 % aller Neuralrohrdefekte entdecken.

Auch das Alpha-Fetoprotein (AFP) kann Hinweise auf Entwicklungsprobleme des Fetus geben. Alleiniges Messen des AFP im Serum reicht jedoch nicht aus, weil zu 20–25 % mit einem falsch-negativen Ergebnis gerechnet werden muß. Ab der 16. SSW kann der Spiegel des AFPs in der Amnionflüssigkeit gemessen werden. Da diese Untersuchung ein Abortrisiko von 1 % birgt, sollte man zuerst Ergebnisse vom Ultraschall und dem Serumwert des AFPs abwarten. In Kombination können Sonographie und AFP-Messung im Serum die Rate der falsch-negativen Ergebnisse auf 1 % senken.

AED-Management *post partum*

Bei einigen Frauen wird es nötig sein, die AED-Dosis während der Schwangerschaft zu erhöhen. Deshalb sollte man das Monitoring der nichtproteingebundenen AED-

Spiegel im Serum auch nach der Entbindung fortführen. Mit der Umkehrung der physiologischen Umstellungen während der Schwangerschaft können auch die Medikamentenspiegel acht Wochen nach Entbindung auf die Dosis vor Schwangerschaftseintritt gesenkt werden. Ein Weiterführen der hohen Dosen könnte nämlich zu Intoxikation führen.

Fehlbildungen

Große Fehlbildungen

Kongenitale größere Fehlbildungen sind strukturelle Defekte, die während der Entwicklung eines Organs oder Organsystems auftreten. Diese führen zu erheblicher Dysfunktion des Organs oder zum Tod und müssen operativ behandelt werden.

Beispiele für größere Fehlbildungen sind Neuralrohrdefekte, Herzfehlbildungen, eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, intestinale Atresien oder Fehlbildungen des Urogenitaltrakts.

Man findet größere Fehlbildungen bei 2–3 % der Kinder gesunder Mütter; für Kinder von Müttern mit Epilepsie liegt das Risiko bei 4–6 %. Die Stellung der einzelnen Faktoren, die ein erhöhtes Auftreten von Fehlbildungen bewirken, ist aber noch nicht geklärt. Epilepsie betrifft zwischen 0,5 % und 1 % der Schwangeren. Ungefähr 80 % dieser Frauen werden mit AEDs therapiert. Sie müssen meist die Therapie in der Schwangerschaft wegen der Gefahr von Anfällen weiterführen. Das Fortführen der Therapie ist aber einer der Risikofaktoren für Fehlbildungen bei den Nachkommen. Speziell die Polytherapie kann in Zusammenhang mit Fehlbildungen gesetzt werden. Eine große prospektive Studie aus Japan, Italien und Kanada mit 983 Kindern zeigte, daß bestimmte Kombinationen besonders schlecht sind. Valproinsäure mit Carbamazepin und Phenytoin mit Primidon und Phenobarbital brachten dabei das höchste Risiko für Fehlbildungen mit sich. In der Studie bemerkte man auch ein erhöhtes Risiko für einzelne Medikamente. Primidon führte hier die Liste mit 14,3 % an, gefolgt von Valproinsäure mit 11,1 % und Phenytoin mit 9,1 %. Carbamazepin (5,7 %) und Phenobarbital (5,1 %) hatten ein deutlich niedrigeres Risiko.

In der Studie wird ein gewisses Risiko in Verbindung mit der Dosierung von Valproinsäure angesprochen. Gaben unter 1000 mg/d

und Serumspiegel unter 70 µg/ml scheinen hierbei die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Fehlbildungen drastisch zu reduzieren.

Neben den Medikamenten an sich und der teratogenen Wirkung verschiedenster Metaboliten spielen noch andere Faktoren eine wichtige Rolle.

Einer dieser Faktoren ist sicherlich der genetische Hintergrund, also die Möglichkeit der Vererbung zur Neigung von Fehlbildungen. Man hat verschiedenste Genloci in Verbindung mit generalisierten familiären Epilepsien gebracht, hat aber noch keine Klarheit.

Es wurden Loci detektiert, die in Zusammenhang mit familiären generalisierten Epilepsien gebracht werden können. Einer dieser Loci befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 und zeigt Assoziation mit dem Auftreten der juvenilen myoklonischen Epilepsie.

Genetisch determiniert sind neben der Anfälligkeit für Fehlbildungen auch auf der Basis der Vererbung festgelegte Enzymaktivitäten in bezug auf den Metabolismus reaktiver Zwischenstufen. Wenn eine Patientin als „poor metaboliser“ gilt und somit nur schwache Enzymaktivität aufweist, akkumulieren sich die reaktiven Anteile und erhöhen somit die Wahrscheinlichkeit für Fehlbildungen.

Das erhöhte Risiko ist sicher multifaktoriell bedingt, doch zeigt sich schon eine Verbindung zwischen der Einnahme bestimmter AEDs und dem Auftreten spezieller größerer Fehlbildungen.

Epileptische Anfälle während der Schwangerschaft

Ein wichtiger Faktor sind epileptische Anfälle während der Schwangerschaft. Besonders Anfälle im ersten Trimenon schädigen das Ungeborene. Die vor allem während eines großen Anfalles eintretende Hypoxie ist für das Kind im Mutterleib besonders schädigend. Kleinere Anfälle scheinen weniger Einfluß auf den Ausgang der Schwangerschaft zu haben als Grand-mal-Anfälle. Bei großen Anfällen kommt der Fetus in einen Zustand der Hypoxie. Dieser Zustand kann schädigend auf das in diesem Bezug empfindlichste Organ, das Gehirn des Kindes, wirken. Das wiederum kann zu geistigen Entwicklungsstörungen und späteren Lernschwierigkeiten führen.

Polytherapie

Polytherapie und höhere Medikamentendosen erhöhen das Risiko. Die Kombination von mehreren Antiepileptika ist bekanntlich schlechter als Monotherapie. Eine Studie von Holmes et al. beschreibt ein Auftreten von Fehlbildungen bei 28 % im Vergleich zu 8,5 % bei Kontrollkindern. Es ergibt sich eine Odds-Ratio für betroffene Kinder von 4,2. Dies bestätigt die Annahme, daß nicht die Kombination *per se* das Risiko definiert, sondern welche Wirkstoffe zusammentreffen. Auch das Einnehmen von Phenobarbital mit Koffein scheint vermehrt Fehlbildungen hervorzurufen. Solange jedoch genaue Wirkungsmechanismen der Metaboliten und Interaktionen verschiedener Stoffe nicht geklärt sind, so sind alle Kombinationen von AEDs während der Schwangerschaft mit Vorsicht zu genießen. Aktuelle Daten gibt es vor allem über die Kombination von Lamotrigin und Valproat, welche das Teratogenitätsrisiko bis zu 12 % erhöht und somit zu vermeiden ist.

Sozioökonomischer Status und Familienanamnese

Der sozioökonomische Status und die Familienanamnese sind zwei weitere Faktoren, die Einfluß auf das Fehlbildungsrisiko nehmen können. Dafür gibt es mehrere Gründe. Ein Grund ist, daß Mütter, die selbst schon Fehlbildungen haben, eine geringere Chance bei der Partnerwahl und auch meist einen niedrigeren Bildungsgrad und ökonomischen Status haben. Wenn also in der Familie Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen bekannt sind, ist es wahrscheinlicher, daß einer der Nachkommen den genetischen Defekt übernimmt. Dabei muß nicht genau dieselbe Fehlbildung vererbt werden. Meist wird in erster Linie die Prädisposition zu Entwicklungsstörungen weitergegeben. Das bedeutet, daß der Nachkomme weniger stabiles genetisches Material erhält und anfälliger für Störungen wird. Es gibt aber auch bestimmte Genloci, denen definierte Fehlbildungen zugeordnet werden können, wie beispielsweise Lippenpalten und Gaumenspalten einem Locus am kurzen Arm des Chromosoms 6.

Kleine Fehlbildungen

Kleine Fehlbildungen sind solche, die nicht operativ behandelt werden müssen. Auch sie gründen in einem Entwicklungsdefekt. Der Zeitpunkt ihrer Entstehung ist aber

meistens später anzusetzen und ihr Umfang in bezug auf Ausdehnung und Schwere ist geringer. Kleine Fehlbildungen sind häufiger als große. Die Häufigkeit einer bestimmten kleinen Fehlbildung im einzelnen überschreitet aber definitionsgemäß nicht die 4%-Marke.

Man hat bei der Therapie mit AEDs spezielle Muster von Fehlbildungen entdeckt und beschrieben. Dabei hat man sie in sechs Syndrome eingeteilt (Fetales Trimethadion-Syndrom, Fetales Hydatoin-Syndrom, Pirimidonembryopathie, Fetales Phenobarbital-Syndrom, Fetales Valproinsäure-Syndrom und Fetales Carbamazepin-Syndrom).

Folsäure (Vitamin B11, Pteroylglutaminsäure)

Folsäure wird vor allem mit der Nahrung aufgenommen (Blattgemüse, Leber, Hefe, Milch) sowie im Dünndarm durch Darmbakterien synthetisiert. Der Bedarf für Erwachsene liegt bei 150 mg freie Folsäure pro Tag bzw. Folsäureäquivalenten, die mit 300 mg Nahrungsfolat erreicht werden können.

Folsäure zählt allgemein zu den kritischen Nährstoffen in allen Bevölkerungsgruppen. Zu den Risikogruppen zählen vor allem Säuglinge, die mit adaptierter Milch ernährt werden, Kinder in der Pubertät, Schwangere, Stillende und Alkoholranke. Mangel- und Fehlernährung, gesteigerter Bedarf und Medikamente (z. B. Antiepileptika, hormonale Kontrazeptiva, Chemotherapeutika und Zytostatika) können eine megaloplastische Anämie, Leuko- und Thrombopenie, Schleimhautveränderungen in der Mundhöhle und im Magen-Darm-Trakt, Durchfälle, Resorptionsstörungen, neurologische Veränderungen, Wachstums- und Fortpflanzungsstörungen sowie Fehlbildungen des Fetus und Frühgeburten hervorrufen.

In den letzten vier Jahrzehnten haben epidemiologische Studien gezeigt, daß ein Zusammenhang zwischen größeren und kleineren Fehlbildungen, pränatalem und postnatalem Wachstumsrückstand, Entwicklungsverzögerung, einer Epilepsie der Schwangeren und dem Folsäurehaushalt besteht. Es sind also nicht nur Risikofaktoren, wie genetische Neigung zu Fehlbildungen, mütterliche Anfälle und teratogene Effekte der Antiepileptika, sondern auch durch diese Medikamente herbeigeführte niedrige Folsäurespiegel von Bedeutung. Die

ersten Erkenntnisse zur Wichtigkeit der Folsäure bei der Behandlung von Schwangeren mit Epilepsie gehen auf einen Bericht von Meadow et al. aus dem Jahre 1968 zurück.

Wie oben erwähnt, führt Folsäuremangel zu einer Reihe charakteristischer Störungen. Diese betreffen besonders das sich rasch teilende Gewebe, so z. B. das erythropoietische System, oder das sich entwickelnde neurale Gewebe bei Feten.

Untersuchungen zeigen Verbindungen zwischen niedrigen Folsäurewerten im Serum und in roten Blutkörperchen und einer Behandlung mit Antiepileptika. Der Folsäure entgegengesetzte Effekte von Phenytoin, Phenobarbital und Pirimidon wurden bereits bestätigt. Man vermutet aber auch denselben Effekt durch Carbamazepin und Valproinsäure. Die negative Wirkung auf den Folsäurehaushalt konnte zudem in tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden. Danksy et al. berichten eine negative Korrelation zwischen Serumwerten von Folsäure und Serumwerten von Phenytoin und Phenobarbital in einer epidemiologischen Studie. Es konnte jedoch keine Verbindung mit erhöhten Carbamazepin- oder Valproinsäurewerten hergestellt werden. Auch Polytherapie scheint das Risiko für Folsäuremangel zu steigern, besonders Kombinationen aus Phenytoin, Phenobarbital oder Pirimidon. Hypothesen zum antifolaten Effekt von AEDs gibt es viele.

telle Studie an Hühnerembryonen bestätigt die Ergebnisse der Patientenstudien.

Es gibt Vermutungen, daß z. B. Phenytoin und Valproinsäure verschiedene Abbauewege der Folsäure beeinflussen und dabei teratogene Stoffwechselprodukte hervorbringen.

Es gibt etliche Studien an gesunden Frauen, die die Wichtigkeit ausreichender Folsäurespiegel während der Schwangerschaft belegen. Eine entsprechende Folsäurezufuhr senkt das primäre und sekundäre Risiko, ein Kind mit Neuralrohrdefekt zur Welt zu bringen. Die optimale Dosis der Folsäureersatztherapie ist nicht definitiv geklärt. Eine groß angelegte amerikanische Studie empfiehlt, gesunde Frauen im gebärfähigen Alter mit 0,4 mg/d und Frauen mit Kindern mit Neuralrohrdefekten mit 4 mg/d zu substituieren. Ausreichende Folsäurezufuhr senkt zudem auch das Risiko, ein Kind mit Herzfehler oder urogenitalen Fehlbildungen zur Welt zu bringen. Schon entsprechende, in der Nahrung enthaltene Folsäure soll das Risiko eines Neuralrohrdefektes um 54 % senken.

1: Folsäure und Ergebnisse der Schwangerschaften

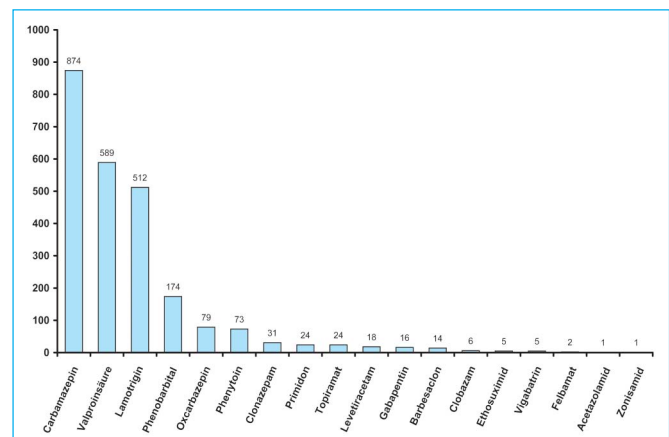
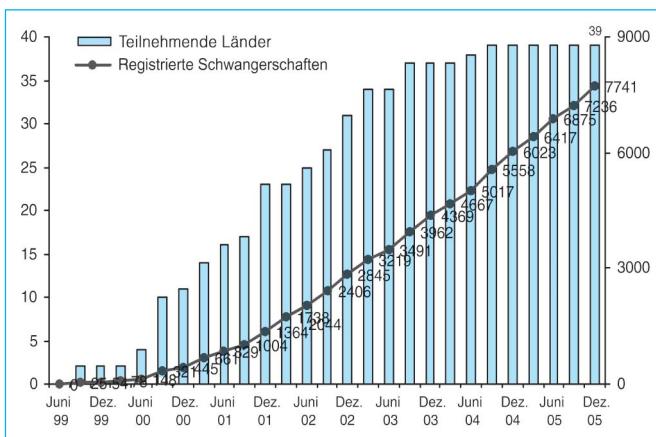
Daten vom 27. Dezember 2005, verfügbar im „Central Registry“. Im Moment haben mehr als 750 teilnehmende Ärzte aus 39 Ländern Schwangerschaften gemeldet.

Forschungen an verschiedensten Nagetieren haben ergeben, daß eine Einnahme von Phenytoin oder Valproinsäure dosisabhängig zur Senkung des Folsäurespiegels und demzufolge zu vermehrtem Auftreten von Fehlbildungen führt. Eine tierexperimen-

Tägliche Dosis der Folsäuresubstitutions-therapie

Folsäure wird üblicherweise in zwei verschiedenen Dosen angeboten: 0,4 mg und 5 mg. Die niedrigere der beiden ist in den gängigen Multivitaminpräparaten, die höhere in speziellen Präparaten, wie z. B. Folsan®, enthalten. Die Analyse zur Dosis der Substitution ergibt bislang keinen wesentlichen Unterschied in der Wirkung. Wichtig ist jedoch, daß die Therapie möglichst schon bei Kinderwunsch begonnen wird. Nur so kann die Frau vom Anfang der Schwangerschaft an vom protektiven Effekt der Folsäurezufuhr profitieren.

2: Prospektive Schwangerschaften mit AEDs in Monotherapie



AEDs in Blut und Muttermilch

Wie viel genau über die Plazenta in den fetalen Organismus aufgenommen wird, ist noch nicht geklärt. Auch die Höhe der Belastung durch Medikamente bei Ernährung mit Muttermilch steht noch nicht fest. Sicher ist, daß das Kind sowohl über das Blut als auch über die Milch der Mutter Anteile der Wirkstoffkonzentration aufnimmt.

Die Konzentration der Medikamente im Blut des Fetus entspricht normalerweise jener der Mutter. Nur Valproinsäure akkumuliert aus bisher unerklärlichen Gründen. Die Elimination der Wirkstoffe ist beim Fetus variabel. Sie ist abhängig von dessen Allgemeinzustand, von der prä- und perinatalen Enzyminduktion, von der Absorption und von der Bindung an Proteine. Ernährung mit Muttermilch scheint dem Neugeborenen keinen Schaden zuzufügen, auch wenn das Kind über diese einen gewissen Anteil der im Blut der Mutter vorhandenen Wirkstoffe aufnimmt.

EURAP

Um Frauen in Zukunft hinsichtlich Folsäureeinnahme, Stillen und teratogene Effekte von AEDs noch besser beraten zu können, bedarf es der Daten des unabhängigen Schwangerschaftsregisters, in dem bislang

Tabelle 1: Zahl von Schwangerschaften mit unterschiedlichen AEDs der neuen Generation in Kombinationstherapie

AED	n
Lamotrigin	244
Topiramate	64
Levetiracetam	48
Oxcarbazepin	29
Vigabatrin	30
Gabapentin	30
Tiagabin	5

Tabelle 2: Statistik aller Patienten (n = 272)

Prospektiv	216	79,6 %
Retrospektiv	54	19,9 %
Unklar	2	0,7 %

Tabelle 3: Epilepsien

Absencen, Epilepsien	1	0,4 %
Generalisierte Epilepsien	121	44,6 %
Fokale Epilepsien	143	52,8 %
Ungeklärte Epilepsien	1	0,4 %
Nicht gesicherte Epilepsien	2	0,7 %
Unbekannte Epilepsien	3	1,1 %

mehr als 7800 Schwangerschaften unter AED-Therapie erfaßt wurden. EURAP wurde erstmals 1999 in zwei Ländern Europas implementiert und ist seither schnell gewachsen. Außerhalb Europas wird EURAP auch in Australien, Asien und Südamerika durchgeführt. Diese Entwicklung spiegelt sich in der wachsenden Zahl an eingeschlossenen Schwangerschaften wider. Die Entwicklung seit 1999 ist in Abbildung 1 dargestellt. Auch Österreich nimmt an EURAP teil und es konnten in den letzten Jahren bereits 272 Schwangerschaften eingeschlossen und dokumentiert werden.

Daten von allen teilnehmenden Ärzten werden im „Central Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy“ in Mailand dokumentiert und bearbeitet.

Das Hauptziel von EURAP ist es, das Risiko für große fetale Fehlbildungen unter AEDs (alte und neue) und ihre Kombinationen während Schwangerschaften zu erfassen.

EURAP ist eine prospektive Beobachtungsstudie. Um einen Selektionsbias zu vermeiden, werden nur Schwangerschaften dokumentiert, bevor das fetale Outcome bekannt ist und sie sollten innerhalb der ersten 16 Schwangerschaftswochen eingeschlossen werden.

Demographische Patienteninformationen, Art der Epilepsie, Anfallsfrequenz, Familiengeschichte von Malformationen, Medikamententherapie und andere potentielle Risikofaktoren werden erfaßt und bis zur Ge-

Tabelle 4: Anzahl der Schwangerschaften

1. Schwangerschaft	141	52,0 %
2. Schwangerschaft	80	29,5 %
3. Schwangerschaft	26	9,6 %
4. Schwangerschaft	14	5,2 %
5. Schwangerschaft	10	3,7 %

Tabelle 5: Folsäure

0	keine	2	0,9 %
300	300 µg = 0,3 mg	13	5,9 %
400	400 µg = 0,4 mg	1	0,5 %
400	400 µg = 0,4 mg	5	2,3 %
500	500 µg = 0,5 mg	4	1,8 %
600	600 µg = 0,6 mg	1	0,5 %
800	800 µg = 0,8 mg	2	0,9 %
1000	1000 µg = 1,0 mg	1	0,5 %
2250	2250 µg = 2,25 mg	2	0,9 %
2500	2500 µg = 2,5 mg	6	2,7 %
4000	4000 µg = 4,0 mg	1	0,5 %
5000	5000 µg = 5,0 mg	180	82,2 %
5400	5400 µg = 5,4 mg	1	0,5 %

burt einmal im Trimester beobachtet. Ein Jahr nach der Geburt erfolgt eine Verlaufskontrolle.

Die bislang am häufigsten in Monotherapie verordneten Medikamente sind Carbamazepin, Valproinsäure und Lamotrigin (Abb. 2). International gibt es bislang 133 unterschiedliche AED-Kombinationen. Die am häufigsten verwendeten sind Lamotrigin und Valproinsäure (n = 71), Lamotrigin und Carbamazepin (n = 49) und Carbamazepin und Valproinsäure (n = 33). Zahlreiche AEDs der neuen Generation werden auch in Kombination gegeben (Tab. 1).

Die Daten des aktuellen Zwischenberichtes „Cut Off 27. Dezember 2005“ zeigen, daß 7709 Schwangerschaften in der Mailänder Zentrale dokumentiert werden konnten. 1667 waren retrospektiv, weitere 839 mußten exkludiert werden, von 895 wer-

den noch Updates und Korrekturen erwartet, 1356 sind laufende Schwangerschaften und 3039 sind prospektiv und abgeschlossen inklusive einem einjährigen Follow-up nach der Geburt. Gründe für Ausschlüsse und nicht im Zwischenbericht erfaßt zu werden, sind:

- Schwangerschaften erreichten nicht die Einschlußkriterien (n = 42)
- Kein Follow-up durchgeführt, Deadlines nicht eingehalten (n = 797)
- Updates und Korrekturen werden noch erwartet (n = 895)
- Laufende Schwangerschaften, upgedated und korrigiert (n = 1356)
- Retrospektiv, aber komplett und korrigiert (n = 1209)
- Unklassifizierbar (n = 10; nicht erkennbar, ob Malformationen vorhanden oder nicht)
- Outcome noch nicht klassifiziert (n = 140)

236 große Fehlbildungen wurden bislang in der prospektiven Kohorte von 3039 Schwangerschaften identifiziert. 22 Neugeborene hatten chromosomale Abnormalitäten; 28 werden noch evaluiert; diese beinhalten kongenitale Muskeldeformitäten, wie Hüftdysplasien und Deformitäten der Füße (n = 21), Mikrozephalie (n = 2) und Strabismus (n = 5).

Zum jetzigen Zeitpunkt können jedoch noch keine Schlüsse gezogen werden.

Ähnlich sieht es auch mit den **österreichischen Daten** aus. Es mußten auch leider etliche inkludierte Schwangerschaften mangels Follow-up ausgeschlossen werden (Tab. 2–9).

Tabelle 6: AEDs

1. Monotherapie		
Carbamazepin	54	24,9 %
Felbamät	2	0,9 %
Lamotrigin	46	21,2 %
Levetiracetam	2	0,9 %
Oxcarbazepin	7	3,2 %
Phenobarbital	1	0,5 %
Phenytoin	1	0,5 %
Primidon	4	1,8 %
Topiramät	7	3,2 %
Valproinsäure	58	26,7 %
Total Monotherapie	182	83,9 %
2. Polytherapie		
Carbamazepin + Clobazam	1	0,5 %
Carbamazepin + Lamotrigin	2	0,9 %
Carbamazepin + Levetiracetam	3	1,4 %
Carbamazepin + Primidon	2	0,9 %
Carbamazepin + Topiramät	4	1,8 %
Carbamazepin + Valproinsäure	1	0,9 %
Clobazam + Lamotrigin	3	1,4 %
Clonazepam + Phenytoin	1	0,5 %
Diazepam + Lamotrigin	1	0,5 %
Ethosuximid + Primidon	1	0,5 %
Lamotrigin + Levetiracetam	2	0,9 %
Lamotrigin + Phenytoin	1	0,5 %
Lamotrigin + Topiramät	1	0,5 %
Lamotrigin + Valproinsäure	2	0,9 %
Levetiracetam + Valproinsäure	1	0,5 %
Oxcarbazepin + Phenytoin	1	0,5 %
Oxcarbazepin + Topiramät	2	0,9 %
Phenobarbital + Topiramät	1	0,5 %
Total Polytherapie	30	13,8 %
3. Polytherapie		
Carbamazepin + Gabapentin + Topiramät	1	0,5 %
Carbamazepin + Lamotrigin + Primidon	1	0,5 %

Tabelle 7: Malformationen

Monotherapie	4
■ Carbamazepin	2
– Gastroschisis	–1
– VSD (Minor Ventricle Septum Defect) 31.07.2001 (Ultraschall) ein Tag nach der Geburt	–1
■ Valproinsäure	2
– Hypospadie, Gaumenspalte, Dysplasia coxae luxans, Pes equinus (Spitzfuß)	–1
– Milde Hydronephrose	–1
Polytherapie	2
■ Carbamazepin + Levetiracetam	1
– Katarakt rechts	–1
■ Lamotrigin + Valproinsäure	1
– Pes adductus (Sichelfuß)	–1
Total:	6 Formen

Tabelle 8: Spontane Aborte

	2	0,9 %
Nein	206	94,1 %
Ja	11	5,0 %

Tabelle 9: 273 Patienten von 24 Zentren

1	Neurologie Innsbruck	141	51,6 %
2	AKH Wien	18	6,6 %
3	Uniklinik Graz	27	9,3 %
4	LNK Salzburg	6	2,2 %
5	Wagner Jauregg Linz	12	4,4 %
6	SMZ Ost Wien	22	8,1 %
7	Neurologie Rosenhügel	6	2,2 %
8	Prof. W. Stögmann	1	0,4 %
9	LNK Klagenfurt	1	0,4 %
10	KH Bregenz	5	1,8 %
11	LKH Mauer	1	0,4 %
12	Neurologie Steyr	9	3,3 %
13	Neurologie Villach	6	2,2 %
14	Neurologie Wels	1	0,4 %
15	Frauenklinik Linz	4	1,5 %
16	AKH Linz	1	0,4 %
17	Dr. T. H. Krejci	1	0,4 %
18	Dr. C. Schwarz	1	0,4 %
19	Dr. M. Ljubimir	2	0,7 %
20	Dr. M. Bonelli	1	0,4 %
21	LNK Valduna	1	0,4 %
22	Dr. M. Resch	1	0,4 %
23	Neurologie St. Pölten	3	1,1 %
24	Neurologie Ried i. Innkreis	2	0,7 %
	Österreich gesamt	273	100 %

Im Namen der Arbeitsgruppe Frauen und Epilepsie innerhalb der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie möchte ich mich bei all jenen KollegInnen bedanken, die schon bislang regelmäßig Frauen mit Epilepsie in der Schwangerschaft betreuen und die Daten kontinuierlich an EURAP melden, und rufe alle Ärzte, die Frauen mit einer antiepileptischen Therapie in einer Schwangerschaft betreuen, auf, sich an EURAP zu beteiligen. Genauere Unterlagen dazu erhalten Sie unter der E-Mail-Adresse:

gerhard.luef@uibk.ac.at

LITERATUR: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Luef,
Medizinische Universität Innsbruck,
Abteilung für Neurologie,
A-6020 Innsbruck,
Anichstraße 35*

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

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

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)