

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Epilepsie und Schwangerschaft

Luef G

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (1), 9-17

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



FRÜHBUCHER-DEADLINE: 31.12.2024

13. DREILÄNDERTAGUNG 2025 | SALZBURG

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen
und Österreichischen Gesellschaften für
Epileptologie und der Schweizerischen
Epilepsie-Liga

26.–29. März 2025 | Salzburg

www.epilepsie-tagung.de

www.epilepsie-tagung.de



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



Schweizerische Epilepsie-Liga
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Swiss League Against Epilepsy

Epilepsie und Schwangerschaft

G. Luef

Kurzfassung: Epilepsien sind eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und umfassen eine Vielzahl von heterogenen Erkrankungen, welche epileptische Anfälle als gemeinsames Symptom besitzen. Schwangerschaften epileptischer Frauen beschäftigen Neurologen und Gynäkologen gleich häufig, da sowohl epileptische Anfälle mit tonisch-klonischen Krämpfen, als auch deren medikamentöse Therapie teratogen sein können. Über 90 % der Schwangerschaften epileptischer Frauen verlaufen weitgehend problemlos. Auch die Anfallsfre-

quenz ist nur bei sehr wenigen Patientinnen gesteigert. Trotzdem ist es wichtig, dass im speziellen Fall schwangerer Epilepsiepatientinnen verschiedene Fachkräfte zusammenarbeiten. Eine Epilepsie stellt also in der Regel keinen Grund dar, auf Kinder zu verzichten.

Abstract: Epilepsy and Pregnancy. Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders, characterized by recurrent unprovoked

seizures. Population-based studies indicate a prevalence of epilepsy in pregnant women of up to 0.7 %, although register-based studies have reported prevalences of 0.2–0.4 %. Pregnant women with epilepsy are usually managed by neurologists and gynecologists. Managing epilepsy during pregnancy is a major therapeutic challenge, as the potential adverse effects of antiepileptic drugs on the fetus must be balanced against the maternal and fetal risks associated with uncontrolled seizures. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (1): 9–17.**

■ Einleitung

Ein gewisser Anteil von Frauen hat ihre Schwangerschaften nicht geplant oder hat vor Eintreten der Schwangerschaft keinen Arzt aufgesucht. In Tirol suchen 84,9 % der Schwangeren vor der 12. Schwangerschaftswoche einen Arzt auf [1], in den USA im Vergleich dazu nur 50 % [2]. 0,5–1 % der Bevölkerung leidet an Epilepsien. Die Inzidenz für einen ersten unprovokierten Anfall schätzt man auf 26–70 pro 100.000 Einwohner [3–5]. Die Inzidenz ist aber nicht für alle Altersgruppen gleich. Sie gestaltet sich zweigipfelig mit einem Gipfel in den ersten Lebensmonaten und einem zweiten dann im höheren Alter. 50 % der Epilepsien beginnen vor dem 20. Lebensjahr, 25 % erst nach dem 60. Lebensjahr.

Die Einteilung der epileptischen Anfallsformen erfolgt nach dem Vorschlag der Internationalen Liga gegen Epilepsie [6].

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

■ Fertilität, Anfälle und Komplikationen

Die Fertilität epileptischer Frauen ist auf 50–80 % im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen vermindert. Dies hat biologische, medikamentöse und psychosoziale Gründe, die

in den folgenden Bereichen Partnerschaft/Kinderwunsch, (Hypo-) Sexualität, Konzeption und Schwangerschaftsverlauf ihren Niederschlag finden [7].

Etwa 0,3–0,5 % aller Geburten betreffen Frauen mit einer Epilepsie. Zahlreiche Fragen wie „hat die Schwangerschaft Einfluss auf Epilepsien“ oder „haben Epilepsien Einfluss auf das geburtshilfliche Outcome“ sowie zum prinzipiellen Management von Epilepsie bei Frauen im gebärfähigen Alter, zur Teratogenität von Antiepileptika (AED) und zu epilepsiebezogenen Notfällen während der Schwangerschaft treten häufig auf.

Ärzte werden von ihren Patientinnen häufig gefragt: „Darf ich schwanger werden?“, „Schaden mir die Antiepileptika?“, „Darf ich mein Kind stillen?“ Aufgrund einer unrealistischen Risikoeinschätzung bezüglich Genetik, teratogenem Risiko, Gefahr durch Anfälle und Versorgung des Kleinkindes werden Frauen häufig falsch beraten.

Beratung

Mit der sich verbessernden Kenntnis der Epilepsie- und Anfallsformen, mit dem wachsenden Wissen einer besseren Betreuung von Schwangerschaften epileptischer 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 epileptischen Frauen neue Wege eröffnet.

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

Ein Teil der an Epilepsie erkrankten Frauen versäumt es in den ersten 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 Wochen die Patientin unter regelmäßiger Kontrolle zu behalten.

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

Schwangerschaften von Frauen mit Epilepsie zeigen öfter Spontanaborte und andere Komplikationen [8]. Diese Komplikationen sind wahrscheinlich multifaktoriell. Sie können Folge der Behandlung mit AED und Folsäuremangel sein [9] 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
- Folsäurezufuhr und entsprechende Serumspiegel
- Gute Anfallskontrolle mit möglichst niedriger AED-Zufuhr

Schwangerschaftskomplikationen

Verschiedene Studien [10, 11] 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 1,5–3× über dem von Frauen ohne Epilepsie. Das erhöhte Risiko für Komplikationen ist ebenso multifaktoriell bedingt. Eine aktuelle prospektive Studie von 643 Schwangerschaften von Frauen mit Epilepsie zeigt, dass die Häufigkeit von Komplikationen bei Schwangerschaften von Frauen mit Epilepsie vergleichbar mit jenen ohne Epilepsie ist, außer für Spontanaborte, Anämie, zystische Ovarien und fibroiden Uterus [12, 13]. Neben den Anfällen an sich, die durch Hypoxie dem Ungeborenen schaden können, und der gewissen Teratogenität der AED spielt auch der Lebensstil der Frau eine große Rolle. Widersprüchliche Berichte gibt es bezüglich des erhöhten Risikos einer nicht proteinurischen Hypertension [14], Präeklampsie, Eklampsie und Placenta abruptio bei Frauen mit Epilepsie. Wichtig ist auf jeden Fall die Gesundheit der Frau, eine gesunde Ernährung und eine möglichst gute Lebensqualität. Zigaretten, Alkohol und die Einnahme anderer Medikamente oder Drogen sollten vermieden werden. Die Patientin sollte regelmäßig zu ärztlichen Kontrollen gehen. So können schwankende Serumspiegel der Medikamente in den Griff bekommen und etwaige Komplikationen früh erkannt werden.

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

Anfallshäufigkeit

Ein wichtiger Faktor sind epileptische Anfälle während der Schwangerschaft. Beim Großteil der Patientinnen mit Epilepsie bleibt die Anfallshäufigkeit während der Schwangerschaft gleich, 17–35 % zeigen hingegen eine Anfallshäufung. Das Risiko für einen Anfall ist im ersten Trimenon und am Ende der Schwangerschaft am höchsten. Am höchsten ist die Zunahme von Anfällen unter einer Therapie mit Oxcarbazepin und Lamotrigin [15]. Bei den meisten Patientinnen liegt die Zunahme von Anfällen jedoch 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 [16].

Besonders Anfälle im ersten Trimenon schädigen das Ungeborene. Insbesondere die während eines großen Anfalls eintretende Hypoxie ist für das Kind im Mutterleib 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.

■ Antiepileptika in der Schwangerschaft

Die Epilepsie ist eine chronische Erkrankung, welche einer Dauerbehandlung bedarf. Da eine optimale Anfallskontrolle gefragt ist, müssen Frauen unter Antiepileptika-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 im Laufe der neun Monate schwanken bzw. wie im Fall von Lamotrigin im ersten Trimenon stark absinken [17–20].

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 [2]. Kinder epilepsiekranker Frauen, die während der Schwangerschaft Antiepileptika einnehmen, unterliegen einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen (grobstrukturelle und Minoranomalien), intrauterine Wachstumsverzögerungen und postnatale Entwicklungsstörungen. Das Risiko für große Fehlbildungen unter Monotherapie mit den so genannten klassischen Antiepileptika ist 2–3-fach erhöht und liegt bei 4–8 % gegenüber 2,3 % in der Normalbevölkerung [21].

Das sorgfältige Monitoring der Einnahme von AEDs, deren Serumspiegel sowie der Anfallshäufigkeit und Anfallschwere 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 möglichst gute Anfallskontrolle zu einem ganz wichtigen Pfeiler in der Behandlung von schwangeren epilepsiekranken Frauen.

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 aufgrund einer Anfallshäufung 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 Antiepileptika herabgesetzt sein. Umfassende Informationen 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 oder wie oft Medikamentenspiegel geprüft werden sollten. AED-Spiegel schwanken während der Schwangerschaft [22]. Sie sinken während der Schwangerschaft und steigen wieder nach der Entbindung und im Wochenbett. Spiegel freier, nicht proteingebundener Anteile bleiben konstanter. Die Testung der Gesamtspiegel dagegen ist weniger günstig, weil Gesamtspiegel nichts über Wirkung in der Schwangerschaft aussagen und nicht genug Aussagekraft in Bezug auf hohe bzw. mittlere Spiegel freier Anteile haben [23].

Eine Untersuchung vor Eintreten der Schwangerschaft und ein Messen der Spiegel freier Anteile am Anfang jedes Trimenons müssten für eine Frau mit Anfallskontrolle ausreichend sein. Häufigere Kontrollen sind dann anzuraten, wenn Anfälle auftreten, wenn die Frau Nebenwirkungen spürt und wenn Non-Compliance vermutet wird. Die primären Indikationen für Änderungen der Therapie, sei es in der Dosis oder in der Wahl des Antiepileptikums, bleiben nach wie vor schlechte Anfallskontrolle und Nebeneffekte der Medikamente. Der starke Spiegelabfall von Lamotrigin am Ende des ersten Trimenons und die beobachtete Anfallshäufung können eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Teratogenität

Der Metabolismus von Antiepileptika ist ein sehr wichtiger Faktor in Bezug auf deren teratogene Wirkung. Die Aktivität der abbauenden Enzyme unterliegt einer gewissen interindividuellen Variabilität. Sie ist abhängig von der pharmakogenetischen Prädisposition, also von der individuell genetisch festgelegten Möglichkeit, auf einen bestimmten Wirkstoff zu reagieren. Diese Variabilität der abbauenden Enzyme und die Wirkung von zusätzlich eingenommenen Medikamenten sind relevant für das teratogene Potenzial. Wenn einer der Medikamentenbestandteile teratogen ist, so ist das Gleichgewicht zwischen metabolischer Aktivierung und Entgiftung ausschlaggebend. Gesteigerte Aktivierung oder herabgesetzte Entgiftung oder beides zusammen führen zur Akkumulation des reaktiven Metaboliten. Genetische Defekte in Ablauf der Entgiftung und Inhibition des Entgiftungsvorgangs durch spezifische Medikamenteninteraktionen zeigen jedoch größere Auswirkung auf die Teratogenität als eine übermäßige Steigerung von Aktivierungsprozessen.

Die genauen Wege der Entgiftung, der Ablauf einer verstärkten Aktivierung und die genetische Lokalisation von Defekten

dieser Abläufe sind noch nicht geklärt. Bessere Einsicht in diese Abläufe wird uns eine Basis für Prävention durch korrekte Medikamenteneinstellung geben und uns ermöglichen, Vorsorgeuntersuchungen individueller zu gestalten [24].

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, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, intestinale Atresien und Fehlbildungen des Urogenitaltrakts.

Man findet größere Fehlbildungen in 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 gebracht 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 von Kaneko et al. wird ein gewisses Risiko in Verbindung mit der Dosierung von Valproinsäure angesprochen. Dosen < 1000 mg/die und Serumspiegel < 70 µg/ml scheinen hierbei die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Fehlbildungen drastisch zu reduzieren [25].

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 Gen-Loci 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 eine Assoziation mit dem Auftreten der juvenilen myoklonischen Epilepsie.

Genetisch determiniert sind neben der Anfälligkeit für Fehlbildungen auch auf der Basis der Vererbung festgelegte

Enzymaktivitäten im Bezug auf den Metabolismus reaktiver Zwischenstufen. Wenn eine Patientin als „poor metabolizer“ 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.

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 im 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 4 %.

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 Hydantoin-Syndrom, Pirimidonembryopathie, fetales Phenobarbital-Syndrom, fetales Valproinsäure-Syndrom und fetales Carbamazepin-Syndrom).

Polytherapie

Polytherapie und höhere Medikamentendosen erhöhen das Risiko. Die Kombination von mehreren Antiepileptika ist bekanntlich schlechter als Monotherapie. Ein Studie von Holmes et al. beschreibt ein Auftreten von Fehlbildungen bei 28 % im Vergleich zu 8,5 % bei Kontrollkindern. Dies ergibt 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 Wirkmechanismen der Metaboliten und Interaktionen verschiedener Stoffe nicht geklärt sind, ist allen Kombinationen von AEDs während der Schwangerschaft mit Vorsicht zu begegnen. Aktuelle Daten gibt es vor allem über die Kombination von Lamotrigin und Valproinsäure, welche das Teratogenitätsrisiko bis zu 12 % erhöht und somit zu vermeiden ist [26].

Valproinsäure

Valproinsäure-Monotherapie ist dafür bekannt, ein erhöhtes Risiko für große kongenitale Fehlbildungen in sich zu bergen. Ungefähr zehn Jahre nach der Markteinführung haben sich die ersten Zeichen einer möglichen teratogenen Wirkung gezeigt. Tierexperimentell zeigte sich bei Mäusen eine Verbindung zwischen Valproinsäure und Neuralrohrdefekten [27]. Darauf folgten die ersten Berichte von Neuralrohrdefekten nach Valproinsäure-Therapie der Mutter [28]. Ein Risiko von 1–2 % wurde anhand dieser ersten und einiger kleinerer retrospektiver Studien angenommen. Studien, die mehrere Zentren zusammenfassen, haben ein Risiko von 3,8 % ergeben [29].

Diese Untersuchungen haben auch eine deutliche Tendenz zu bestimmten Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Neuralrohrentwicklung gezeigt.

In einer Berliner Untersuchung [30] hat man das Ergebnis von Schwangerschaften epilepsiekranker Frauen zwischen den Jahren 1976 und 1990 zusammengefasst und sich speziell mit der Wirkung einiger bestimmter Antiepileptika in Monotherapie beschäftigt. Die Studie hat dabei ein beträchtliches Risiko für Malformationen bei Valproinsäure-Monotherapie und ein etwas weniger hohes Risiko bei mütterlicher Einnahme von Phenytoin oder Phenobarbital ergeben. Die Ergebnisse haben aber auch ein gewisses Risiko bei allen Antiepileptika in der Schwangerschaft belegt. Im Allgemeinen ist die Fehlbildungsrate zweimal höher gewesen als bei Frauen, die keine Antiepileptika eingenommen hatten.

Eine Studie der Universitätsklinik Rotterdam [31] hat ebenfalls das erhöhte Risiko einer Valproinsäure-Monotherapie bestätigt. In dieser Studie sind die Ergebnisse von fünf europäischen Studien nochmals aufgearbeitet und zusammengefasst worden. Sie bestätigen das relativ hohe Risiko, das von einer Valproinsäure-Monotherapie ausgeht: Das absolute Risiko für Neuralrohrdefekte lag bei 3,8 % im Unterschied zu 1,0 % bei Carbamazepin und nahezu 0 % bei anderen Monotherapien.

Eine Zusammenfassung der fünf europäischen Studien [29] hat überdies auf die besondere Relevanz der Dosierung von Valproinsäure in Monotherapie hingewiesen. Es wird eine gewisse Verbindung zwischen der Häufigkeit bestimmter Fehlbildungen und Dosen > 1000 mg/die ersichtlich. Zu diesen Malformationen gehören hauptsächlich Neuralrohrdefekte und Hypospadie. Frauen mit Dosen < 600 mg/die hatten keinen Anstieg des Risikos gezeigt.

Auch in einer japanisch-italienischen Arbeit wird von deutlich erhöhten Risiken bei Valproinsäure- (VPA-) Therapie > 1000 mg/die oder Serumspiegeln > 70 µg/ml berichtet [25]. Diese Aussagen zeigen die Wichtigkeit von möglichst niedrigen Dosen in der Schwangerschaft.

Lindhout berichtet, dass 1–2 % der Valproinsäure ausgesetzten Feten Neuralrohrdefekte entwickeln. Dabei handelt es sich meist um eine offene lumbosakrale Myelozele oder eine Spina bifida aperta, nicht aber um Anenzephalie [32]. Fehlbildungen unter Valproinsäure-Monotherapie umfassen:

- Spina bifida mit oder ohne Hydrozephalus (28 %)
- Ventrikelseptumdefekt (1,6 %)
- Fallot'sche Tetralogie (1,6 %)
- Vorhofseptumdefekt (1,6 %)
- Kraniosynostosis
- Meningozele
- Offene lumbosakrale Myelozele
- Inguinalhernie
- Hypospadie
- Mikrozephalus
- Kraniofaziale kleinere Fehlbildungen
- Skelettale, genitale kleinere Fehlbildungen

Besorgniserregend sind jüngst publizierte Daten zu psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen bei Kindern mit

pränataler VPA-Exposition [33]. Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft VPA einnahmen, zeigten eine signifikant verminderte Intelligenz. Diese aufgrund methodischer Mängel noch diskussionswürdigen Ergebnisse machen weitere prospektive Studien mit größeren Patientenkollektiven erforderlich.

Carbamazepin

Da Valproinsäure-Monotherapie teratogene Nebenwirkungen zeigt und bei Phenytoin Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und kongenitale urogenitale und Herzfehlbildungen berichtet werden, haben einige Neurologen die Gabe von Carbamazepin bevorzugt. Es können jedoch auch unter Carbamazepin Fehlbildungen beobachtet werden [34, 35]. Rosa führt in seiner Studie an, dass 0,9 % der Feten, deren Mütter in der Schwangerschaft mit Carbamazepin behandelt wurden, eine Spina bifida aperta entwickelten. Lindhout berichtete schon früher vom Auftreten von größeren Fehlbildungen und Spina bifida unter Carbamazepin in Mono- oder Kombinationstherapie. Er stellt einen erhöhten Anteil des Metaboliten Carbamazepin-10,11-Epoxid sowohl unter Carbamazepin-Monotherapie als auch unter verschiedenen Antiepileptikakombinationen fest. Am höchsten ist der Anteil bei Kombinationen aus Carbamazepin mit Phenobarbital, Valproinsäure und Phenytoin, gefolgt von Kombinationen von Carbamazepin mit Valproinsäure und Phenytoin und von Carbamazepin mit Phenobarbital und Valproinsäure. Genau diese Kombinationen zeigen auch ein erhöhtes Auftreten von Fehlbildungen. Bei der Gabe von Carbamazepin, Phenobarbital, Valproinsäure mit oder ohne Phenytoin, beschreibt Lindhout ein Auftreten von Fehlbildungen bei 58 % der Kinder.

Phenytoin und Phenobarbital

Behandlungen mit Phenytoin und Phenobarbital zeigen ein leicht erhöhtes Risiko für Fehlbildungen. Diese sind vor allem Herzfehlbildungen, orofaziale und urogenitale kleinere Malformationen. Die zwei Medikamente im Einzelnen zeigen jeweils auch ein spezifisches Bild an Fehlbildungen:

Mit Phenytoin kann besonders oft eine Nagel- oder Phalangalhypoplasie assoziiert werden. Bei Phenobarbital findet man überdurchschnittlich oft kraniofaziale Hypoplasien. Beide Malformationen verschwinden aber im Laufe der Kindheit.

Es zählen die beiden Wirkstoffe deshalb zu den eher leicht teratogenen [32]. Trotzdem gibt es zu wenige Studien zu Monotherapien, um Genaueres zu der Wirkung der einzelnen Medikamente sagen zu können.

In einer Arbeit aus Montreal [37] wird von Ventrikelseptumdefekten und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten bei hohen Plasmaspiegeln von DPH und PB berichtet.

Eine Studie aus Japan [25] zeigt eine signifikante Assoziation zwischen der Einnahme von Methylphenobarbital und dem Auftreten von Fehlbildungen. Im Vergleich zwischen den geläufigsten Antiepileptika haben die einzelnen Wirkstoffe folgende Inzidenz gezeigt: 4,6 % bei Phenytoin, 10 % bei

Phenobarbital und 28,6 % bei Methylphenobarbital. Primidon indessen hat eine Inzidenzrate von 0 %, Carbamazepin 7,3 % und Valproinsäure 7 %.

Man erklärt sich die erhöhte Teratogenität von Methylphenobarbital auf folgende Weise: Dieses Medikament ist ein Raze-mat aus R- und S-Isomeren. Das S-Isomer wird beim Abbau in der Leber demethyliert, während das R-Isomer schneller durch Hydroxylieren und Demethylieren eliminiert wird. Da die Aktivität der Leberenzyme interindividuell variiert, gibt es „rapid metabolizers“ und „poor metabolizers“. Letzteren fehlt die Möglichkeit der Hydroxylierung des R-Isomers. Diese akkumulieren deshalb Abbauzwischenstufen. 18 % der japanischen Bevölkerung scheint zu den langsam Metabolisierenden zu gehören, aber nur 5 % der Europäer. Deshalb ist die teratogene Wirkung von Methylphenobarbital auch besonders in Japan aufgefallen. Phenobarbital scheint im Abbau einen sehr komplexen Weg zu durchlaufen. Der Metabolismus zeigt Verbindungen zum Metabolismus von Phenytoin. Deshalb steigen die Spiegel von Zwischenstufen bei der Kombination von beiden bei den „poor metabolizers“ umso mehr an. Die daraus resultierende erhöhte Teratogenität bestätigt eine weitere japanische Studie [25], die zeigt, dass die meisten Frauen mit Kindern mit Fehlbildungen Methylphenobarbital und Phenytoin in der Schwangerschaft eingenommen haben.

Die erhöhte Teratogenität von Phenytoin im Einzelnen ergibt sich aus der Bildung von Epoxiden als Abbaustufen und der kovalenten Bindung dieser Epoxide an embryonales Gewebe. In dieser festen Bindung wirkt das Epoxid toxisch und lässt sich in Verbindung mit Fehlbildungen setzen. Tierexperimentelle Versuche mit Ratten bestätigen dies: Tiere mit gehemmter Epoxid-Hydrolase haben einen Anstieg an kovalenten Bindungen von Metaboliten und gleichzeitig ein erhöhtes Auftreten von Missbildungen bei den Rattenfeten [25].

Man weiß von Phenytoin, Carbamazepin und anderen Antiepileptika, dass sie auf die mikrosomalen Enzyme der menschlichen Leber wirken. Sie induzieren verschiedene hepatische Enzyme und fördern die Oxidation einiger Medikamente und anderer Wirkstoffe. Auch die fetale Leber ist mit einem Monooxygenasesystem ausgestattet und könnte die Bildung von Epoxiden begünstigen. Andererseits besitzt die Leber des Fetus auch hepatische und extrahepatische Enzyme, die den Abbau der Epoxide antreiben. Weiters finden wir in der menschlichen Leber Sulfhydryl- und Glutathiongruppen, welche spontan oder enzymgetrieben mit den reaktiven Metaboliten reagieren. Das Gleichgewicht von Enzymen, die die Bildung von Metaboliten katalysieren, und solchen, die deren Abbau fördern, scheint also ein wichtiger Faktor in der Entstehung von Fehlbildungen zu sein.

In einer in Südostfrankreich durchgeführten Kohortenstudie [38] wurde das teratogene Risiko untersucht, das von einer Phenytoin-Therapie ausgeht. Phenytoin weist in dieser Studie eine signifikante Verbindung mit Herzfehlern auf. Besonders hoch ist das Risiko für Herzfehlbildungen bei Kombination von Phenytoin mit Phenobarbital. Die Zweierkombination hat eine Odds ratio von 6,93 im Vergleich zur Monotherapie mit Phenobarbital.

Benzodiazepine

Dravet beschreibt ein grenzwertiges Risiko für Fehlbildungen bei einer Benzodiazepintherapie. Besonders Mikrozephalie wird in Verbindung mit Benzodiazepinen erwähnt [38].

Neue Antiepileptika

Innerhalb des letzten Jahrzehnts sind zahlreiche neue Antiepileptika (Felbamal, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Tiagabin, Topiramal, Vigabatrin und Zonamid) am europäischen Markt zugelassen worden, weitere Substanzen (Lacosamid, Carisbamal) werden demnächst erhältlich sein und zahlreiche andere werden noch in Studien untersucht. Sobald neue Antiepileptika im Handel erhältlich sind, besteht die Möglichkeit, dass unter ihrer Therapie eine Schwangerschaft eintritt.

Verschiedene der neuen Antiepileptika scheinen weniger Nebenwirkungen zu haben und somit besser verträglich zu sein. Genaueres über das Risiko für Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen ist aber noch nicht bekannt. Am besten untersucht ist Lamotrigin, dafür liegen auch als einzige Substanz Vergleichsdaten mit älteren Antiepileptika vor [26, 39]. Neben den wenigen bisher durchgeführten Patientenstudien sind die meisten Untersuchungen präklinischer Art. Diese sind jedoch schwierig auf den Menschen zu beziehen, weil innerhalb verschiedener Spezies Pharmakokinetik und Pharmakodynamik variieren können. Weiters sind Kombinationen von Wirkstoffen nicht experimentell getestet. Da aber die neuen Medikamente oft als Zusatzpräparat genommen werden, wäre dieser Aspekt wichtig. Metabolische Interaktionen könnten den teratogenen Effekt steigern, wie bereits für die Kombination Lamotrigin und Valproinsäure beobachtet wurde. Zudem sind die genauen Wirkmechanismen der älteren AEDs noch nicht gänzlich geklärt. Das Problem besteht darin, dass die Zahl der Patientinnen unter Monotherapie eines Antiepileptikums meist zu klein ist, damit die Untersuchung genügend Aussagekraft bekommt. Zudem sind Dosiswirkungen unzureichend untersucht. Ein weiteres Problem ist auch, dass die verschiedenen Studien nicht ohne Weiteres verglichen werden können. Es fehlen Bewertungskriterien, die von allen Untersuchenden in identischer Form angewendet werden müssen. Und es fehlen genaue einheitliche Definitionen von größeren und kleineren Fehlbildungen, von Testverfahren, des Einschlusses weiterer Risikofaktoren und von Auswertungskriterien. Um diesem Problem gegenzusteuern, hat man 1998 das „European Registry of Anti-epileptic drugs and Pregnancy“ (EURAP) gegründet. Ärzte, die mit diesem Programm zusammenarbeiten, gehen alle nach denselben Regeln vor und geben die Möglichkeit für große Patientenkollektive unter vergleichbaren Umständen.

Trotz der geringen Möglichkeit, Schwangerschaftsrisiken neuerer Medikamente an Patientinnen zu studieren, gibt es einige interessante Untersuchungen zu diesem Thema. Eine aktuelle Studie [40] veranschaulicht ein erhöhtes Risiko bei der Einnahme von Oxcarbazepin. Diese Forschungsgruppe berechnet für das Fehlbildungsrisiko bei Therapie mit dem Medikament eine angepasste Odds Ratio von 10,8. Carbamazepin hat ihren Berechnungen nach im Vergleich nur eine angepasste Odds ratio von 2,5 und Valproinsäure von 4,1.

Da die Studien mit den neuen Medikamenten aber bekanntlich noch zu wenig Patienten beinhalten, sind diese Werte mit Vorsicht zu genießen. Das „International Lamotrigine Pregnancy Registry“ wurde 1992 von der Herstellerfirma GSK ins Leben gerufen, um den neuen Wirkstoff Lamotrigin gezielt in Bezug auf Schwangerschaften zu untersuchen. Das dieses Projekt leitende Scientific Advisory Committee stellte 2002 seine ersten Ergebnisse vor [41] und wird nach wie vor halbjährlich aktualisiert an die Ärzteschaft verteilt. Die Daten bestätigen ein gewisses erhöhtes Risiko für größere Fehlbildungen im Vergleich zur Normalbevölkerung. Laut letzten Berechnungen weisen 2,9 % (12/414) der Kinder größere Fehlbildungen bei Lamotrigin-Monotherapie auf, und 12,5 % bei Polytherapie in Kombination mit Valproinsäure. Dass Lamotrigin in Kombination mit Valproat einen erhöhten teratogenen Effekt hat, berichten auch weitere firmenunabhängige Untersuchungen [26].

Ausreichende Erfahrungen und gesicherte Daten nicht nur hinsichtlich der Teratogenität der neuen Antiepileptika, sondern auch in Hinblick auf deren Auswirkung auf die spätere psychomotorische Entwicklung des Kindes sind von besonderer Bedeutung, um diese sicherer und effektiver in der Schwangerschaft und Stillzeit einsetzen zu können.

Folsäure, Antiepileptika und Schwangerschaftsergebnisse

Es ist bekannt, dass in der Schwangerschaft die Einnahme von Aminopterin und dessen Methylderivat Methotrexat, die der Folsäure entgegenwirken, beim Fetus zu Fehlbildungen führt. Dazu gehören kraniofaziale Fehlbildungen, Gaumenspalten, skelettale Defekte, Neuralrohrdefekte und schwerer Wachstumsrückstand [42]. Deshalb gelten diese beiden Wirkstoffe bei Schwangeren als strengstens kontraindiziert. Sie werden aber auch heute noch in verschiedenen Bereichen verwendet: zur Behandlung von ektopen Schwangerschaften, von Neoplasien, Autoimmunerkrankheiten und bestimmten entzündlichen Vorgängen [42].

Umgekehrt gibt es einige Studien zum protektiven Effekt von Folsäuresubstitution. Forschungsarbeiten zur Verabreichung von Multivitaminpräparaten mit kleinen Mengen an Folsäurezusatz, meist 0,4 g, haben hierbei gezeigt, dass man damit die Inzidenz von Fehlbildungen senken kann. Welche Mechanismen aber an der günstigen Auswirkung bei Substitution genau beteiligt sind, konnte bisher nicht festgestellt werden. In einer Studie aus Westaustralien [43] wird berichtet, dass Folsäuresubstitution einerseits und diätetische Folsäurezufuhr andererseits sehr wohl das Risiko für Spina bifida und andere Neuralrohrdefekte senken können. In einer späteren Forschungsarbeit berichten die Letztgenannten, dass Folsäurezufuhr aber keinen protektiven Effekt gegenüber anderen Mittelliniendefekten außer Neuralrohrdefekten hat.

Bei normalen Schwangerschaften ohne Folsäurezusatztherapie fallen Serumwerte kurz vor der Entbindung und im Wochenbett am tiefsten. Bei manchen Frauen sinken auch die Konzentrationen in weißen Blutkörperchen, normalerweise jedoch nur leicht. Dieser Fall der Serumspiegel und Zellkonzentrationen steht in Zusammenhang mit den physiologi-

schen Veränderungen im mütterlichen Organismus während der Schwangerschaft und zusätzlich mit einem erhöhten Folsäurebedarf des Fetus speziell in den letzten Wochen. Auch die darauf folgende Muttermilchernährung des Kindes treibt den Folsäureverbrauch in die Höhe. Frauen, die Wirkstoffe zu sich nehmen, welche den Folsäurespiegel noch weiter senken – und Antiepileptika können wir bekanntlich zu diesen Wirkstoffen zählen – haben also ein höheres Risiko für Mangel als normale Schwangere. In einer kanadischen Studie [37] wird berichtet, dass bei Schwangeren unter Antiepileptikabehandlung mit Folsäureergänzung die Defizite sehr schnell behoben werden können und man die Frauen mit Mangel innerhalb des ersten Trimesters auf höhere Serumspiegel bringen kann als nicht substituierte Patientinnen. Folatkonzentrationen in Erythrozyten steigen nicht so schnell an, steigen aber auf normale bis übernormale Werte. Eine Vergleichsgruppe von Patientinnen wird in dieser Studie nicht substituiert. Bei ihnen werden im Verlauf der Schwangerschaft sinkende Spiegel gemessen. Konzentrationen in den Erythrozyten sinken jedoch fast gar nicht, was zur Überlegung führt, dass mit der Nahrung aufgenommene Folsäure und Speicher im Körper der Mutter ausreichen, um diese Zellen mit dem Vitamin zu versorgen.

Zu klären ist aber auch noch der Mechanismus, der zu diesen niedrigen Folsäurewerten führt. Es gibt Vermutungen, dass z. B. Phenytoin und Valproinsäure verschiedene Abbauewege der Folsäure beeinflussen und dabei teratogene Stoffwechselprodukte hervorbringen. Hansen und Billings untersuchen in ihrer Forschungsarbeit trächtige Mäuse, die sie mit Phenytoin therapieren [44]. Es soll die Hypothese gestärkt werden, dass der teratogene Effekt von diesem Medikament über den Weg des daraus resultierenden Folsäuremangels entsteht. Die Untersuchungen ergeben, dass Phenytoin die Aktivität des Enzyms 5,10-Methylen tetrahydrofolatreduktase in der Leber sowohl der nicht trächtigen als auch der trächtigen Swiss-Webster-Mäuse senkt. Es kann demzufolge ein niedrigerer Spiegel des im Plasma zirkulierenden Tetrahydrofolats gemessen werden. Zwar können diese Enzym- und Plasma-veränderungen nicht in den Embryonen festgestellt werden, aber Ergebnisse zeigen einen deutlichen Anstieg der Fehlbildungsrate, besonders in Bezug auf Gaumenspalten.

Untersuchungen zeigen Verbindungen zwischen niedrigen Folsäurewerten im Serum und in Erythrozyten und einer Behandlung mit Antiepileptika. Der Folsäure entgegengesetzte Effekte von Phenytoin, Phenobarbital und Primidon wurden bereits bestätigt. Man vermutet aber auch denselben Effekt durch Carbamazepin und Valproinsäure. Man konnte die negative Wirkung auf den Folsäurehaushalt zudem in tierexperimentellen Studien nachweisen. Netzloff et al. [45] berichten von Forschungsarbeiten an Ratten. Sie beschreiben bei Verabreichung einer teratogenen Dosis von Diphenylhydantoin (Phenytoin) an die Mutter neben Sauerstoffmangel bei den Rattenembryonen auch ein relevantes Absinken der Folsäurespiegel bei diesen. Dansky et al. [37] berichten von einer negativen 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 Ri-

siko für Folsäuremangel zu steigern, besonders Kombinationen aus Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon.

Die tägliche Dosis der Folsäureersatztherapie

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. Bei der Analyse von Folsäurezufuhr und Aborten zeigt sich, wie bereits erwähnt, in unserer Studie ein sehr signifikanter protektiver Effekt. Betrachtet man die Aborte in Relation zur Dosis, so zeigt eine höhere Dosis nicht unbedingt bessere Wirkung.

Ein reines Folsäurepräparat wird meist erst vom Neurologen verordnet. Dies geschieht fast immer zu einem späteren Zeitpunkt. Es könnte also sein, dass jene Frauen mit hoher Dosis diese oft zu spät bekommen haben.

Pränatale Diagnostik

Alle Patientinnen, die mit AED therapiert werden, sollten über die Möglichkeit der pränatalen Diagnostik informiert werden [46]. Zwischen dem 14. und 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 24. SSW lassen sich orofaziale und kardiale Fehlbildungen erkennen. Man kann heutzutage mit Hilfe der neueren hochauflösenden Ultraschallgeräte rund 94 % der Neuralrohrdefekte entdecken [47].

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

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. Das wären z. B. Einleitung durch den Arzt, Hilfsmittel wie Vakuumpumpe, Forzepszange oder der Kaiserschnitt.

Eine finnische Studie [48, 49] ergab, dass bei 160 Kontrollschwangerschaften genau gleich viele Komplikationen auftraten wie bei den 160 untersuchten Schwangerschaften von Epilepsiepatientinnen.

Deshalb bemerkt Hiilesmaa, dass viele Epilepsiepatientinnen Unterstützung während der Entbindung bekommen, auch wenn es nicht wirklich nötig wäre. Diese Aussage bestätigt

auch die Angaben des Statistischen Bundesamts in Deutschland. In einer Pressemitteilung vom 04.11.2003 wird der Prozentsatz von Kaiserschnitten mit 22,6 % angegeben. Dieser ist tendenziell steigend – 1991 wurden nur 15,3 % der Frauen mittels Sectio entbunden. Vaginal operative Entbindungen sind im Sinken (Vakuumentraktion: 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 %) [1]. Im Vergleich dazu entbinden 70,1 % der Tirolerinnen spontan und 8,5 % mittels einer vaginal entbindenden Operation. 0,5 % entbindet durch vaginale Beckendlagegeburt.

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

AED-Management post partum

Bei einigen Frauen wird es nötig sein, die AED-Dosis, vor allem bei Lamotrigin-Therapie, während der Schwangerschaft zu erhöhen. Deshalb sollte man das Monitoring der nicht proteingebundenen 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 zu Intoxikationen von Mutter und Kind führen.

Antiepileptika in Blut und Muttermilch

Wie viel genau der fetale Organismus über die Plazenta aufnimmt, ist noch nicht geklärt. Auch wie hoch die Belastung durch Medikamente bei Ernährung mit Muttermilch ist, steht noch nicht fest. Sicher ist, dass das Kind sowohl über das Blut als auch über die Milch der Mutter Anteile der Wirkstoffkonzentration aufnimmt. Nau et al. berichten von Serumspiegelmessungen in sehr frühem Gestationsalter [50]. Diese ergeben, dass man auch schon bei Embryonen Phenytoin, Primidon, Phenobarbital, Carbamazepin und deren Abbaustufen im Gewebe nachweisen kann. Da die fetale Leber die Fähigkeit besitzt, einige dieser Wirkstoffe zu reaktivieren, also Metaboliten umzubauen, bleibt der Übertritt ins fetale Blut wahrscheinlich nicht ohne Folgen.

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. Phenobarbital in der Muttermilch jedoch wird vom Kind vermehrt aufgenommen und kann zu Serumspiegeln führen, die gleich hoch wie die der Mutter oder sogar höher sind.

Auch Carbamazepin und Ethosuximid können ebenso verstärkt über die Milch aufgenommen werden. Ethosuximid ist

ein bei Absenzen eingesetzter Wirkstoff, der über Hemmung von Kalziumkanälen die hemmende synaptische Transmission mittels GABA verbessert. Kuhn et al. [51] berichten, dass zur Geburt gemessene Verhältnisse zwischen fetalen und mütterlichen Serumkonzentrationen von Ethosuximid 0,97 betragen und die Halbwertszeit dieses Wirkstoffes in kindlichen Organismus immerhin zwischen 32 und 38 Stunden beträgt. Die Wirkstoffkonzentration in der Muttermilch entspricht ihren Messungen nach der Serumkonzentration der Mutter. Das Verhältnis von Milch zu Mutter beträgt 0,86. Mit Muttermilch gefütterte Kinder zeigen Serumspiegel zwischen 15 und 40 µg/ml. Diese Werte zeigen, dass Feten und brustgefütterte Kinder unter deutlichem Einfluss der Antiepileptika stehen. Es überrascht deshalb nicht, dass > 50 % der untersuchten Neugeborenen von Müttern unter Antiepileptikatherapie in ihrem Verhalten auffallen und fast nochmals die Hälfte dieser Kinder schwere Verhaltensstörungen zeigen. Gründe dafür könnten Entzugssymptome oder protrahierte Wirkungen der Medikamente sein. Es könnten aber auch schwerwiegendere Entwicklungsstörungen und Hirnschädigungen dahinter stecken, die zu bleibenden Schäden führen.

Eine andere Forschungsarbeit der Uniklinik Berlin bestätigt das häufige Auftreten von Verhaltensabnormalitäten bei betroffenen Neugeborenen. Die Forschungsgruppe bemerkt, dass bei Phenobarbital-Therapie der Mutter einige Neugeborene direkt nach der Geburt eine sehr hohe freie Serumkonzentration dieses Medikaments haben. Diese Kinder sind durch den Wirkstoff sediert, in der Vigilanz gestört, haben eine herabgesetzte Aufmerksamkeit und verlangsamte Motorik [52]. Jene Kinder jedoch, deren Halbwertszeit für Phenobarbital kurz ist, haben Entzugssymptome. Bei diesen Kindern ist Ernährung mit Muttermilch eindeutig angebracht, weil so ein zu schneller Abfall der Serumspiegel verhindert werden kann. Neuere Antiepileptika tendieren dazu, in höheren Konzentrationen in die Muttermilch überzugehen als ältere Substanzen [53, 54].

■ Relevanz für die Praxis

Adäquate und korrekte Information für Frauen mit Epilepsie ist von allergrößter Bedeutung und die Beratungen sollen bereits vor Eintreten einer Schwangerschaft beginnen.

Vorab: Der Großteil der Frauen mit Epilepsie durchläuft eine unauffällige Schwangerschaft und bekommt gesunde Kinder.

1. Obwohl die Einnahme von AEDs während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen verbunden ist, müssen diese Risiken mit jenen, die mit unkontrollierten Anfällen auftreten, abgewogen werden.
2. AEDs sind generell auch während einer Schwangerschaft indiziert, ansonsten kann es zu GM-Anfällen kommen.
3. Es gibt ein mäßig erhöhtes Risiko für Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter mit AEDs behandelt werden müssen. Die Malformationsraten sind höher bei Polytherapie als bei Monotherapie und das Risiko scheint, verglichen mit anderen AEDs, bei Valproat am höchsten zu sein. Das Risiko scheint auch dosisabhängig zu sein.

4. Die meisten kongenitalen Fehlbildungen können mittels Ultraschall erfasst werden.
5. Höhere Dosen von Valproat können mit einem erhöhten Risiko für verminderten verbalen IQ verbunden sein, obwohl dieses Risiko erst mit adäquaten Studien bestätigt werden muss.
6. Fetale AED-bezogene Risiken können möglicherweise mit geeigneten Behandlungsänderungen reduziert werden, z. B. „Switch“ von einer Polytherapie zu Monotherapie, Vermeiden von Valproat, wenn möglich, und Titration zur niedrigsten effektiven Dosis. Aber: Alle größeren Änderungen der Therapie sollte vor einer Konzeption abgeschlossen sein.
7. Folsäuresubstitution wird vor einer Konzeption und während des ersten Trimenons empfohlen, wenngleich es dafür noch keine gesicherte Datenlage gibt.
8. AED-Plasmakonzentrationen sinken während der Schwangerschaft. Blutserumspiegelkontrollen sind daher erforderlich und Dosisanpassungen manchmal notwendig, um Anfallskontrolle zu gewährleisten.
9. Eine AED-Behandlung ist kaum ein Grund, vom Stillen abzuraten.

Literatur:

1. Oberaigner W, Leitner H. Geburtenregister Tirol – Jahresbericht 2002. Innsbruck, 2003.
2. American Academy of Neurology. Practice parameter, management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology* 1998; 51: 944–8.
3. Hauser WA. US disease incidence and prevalence. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
4. Olafson E, Hauser WA. Prevalence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. *Epilepsia* 1999; 40: 1529–34.
5. McDonald SD, Ferguson S, Tam L, Loughheed J, Walker MC. The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 115–21.
6. Commission on classification and terminology of the International League against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
7. Luef G. Epilepsy and sexuality. *Seizure* 2008; 17: 127–30.
8. Russell AJ, Macpherson H, Cairnie V, Brodie MJ. The care of pregnant women with epilepsy – a survey of obstetricians in Scotland. *Seizure* 1996; 5: 271–7.
9. Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, Trinka E, Unterberger I, Dobesberger J, Walser G, Auckenthaler A, Embacher N, Bauer G, Luef G. Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy. *J Neurol* 2008; 255: 1926–31.
10. Hilesmaa VK, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 499–504.
11. Nelson KB, Ellenberg JH. Maternal seizure disorder, outcome of pregnancy, and neurologic abnormalities in children. *Neurology* 1998; 42: 8–11.
12. Clancy RR, Sharif U, Ichord R, Spray TL, Nicolson S, Tabbutt S, Wernovsky G, Gaynor JW. Electrographic neonatal seizures after infant heart surgery. *Epilepsia* 2005; 46: 84–90.
13. Thomas SV. Management of epilepsy and pregnancy. *J Postgrad Med* 2006; 52: 57–64.
14. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Anderman E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 371–9.
15. EURAP Study group. Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006; 66: 1–7.
16. Delago-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: Preconception counselling, management, and care of the pregnant women with epilepsy. *Neurology* 1992; 42: 149–60.
17. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rummel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002; 59: 251–5.
18. 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.
19. Tomson T, Luef G, Sabers A, Pittschieler S, Öhman I. Valproat effects on pharmacokinetics of lamotrigine during pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology* 2006; 10: 1297–9.
20. Ohmann 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.
21. Kretz R, Coban I, Gaus V, Schmitz B. Das europäische Register für Schwangerschaften unter Antiepileptika. *Nervenarzt* 2006; 77: 722, 724–8.
22. Luef G, Marosi M, Pohl P, Bauer G. Serumkonzentrationen der Antiepileptika in der Schwangerschaft. *Nervenarzt* 1991; 62: 750–3.
23. Luef G, Marosi M, Bauer G. Management of epilepsy during pregnancy. *Lancet* 1990; 338: 1126–7.
24. Lindhout D, Meinardi H, Meijer J, Nau H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992; 42: 94–110.
25. Kaneko S, Otani K, Kondo T. Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42: 68–75.
26. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Craig J. Malformation risks of anti-epileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193–8.
27. Brown NA, Kao J, Fabro S. Teratogenic potential of valproic acid. *Lancet* 1981; 1: 660–1.
28. Gomez MR. Possible teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 1981; 98: 508–9.
29. Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hilesmaa 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.
30. Koch S, Lösche G, Jäger-Roman E. Major birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42: 83–8.
31. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46: 739–46.
32. Lindhout D. Pharmacogenetics and drug interactions: role in antiepileptic-drug-induced teratogenesis. *Neurology* 1992; 42: 43–7.
33. Schmitz B, Krämer G, Helmstädter C, Jokeit H, Koch S, Luef G, Schäfer C. Neuropsychologisches Outcome nach intrauteriner Valproat Exposition: Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie. *Nervenarzt* 2006; 77: 901–11.
34. Lindhout D, Hoppener RJ, Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 1984; 25: 77–83.
35. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 324: 674–7.
36. Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G, Nau H, Rating D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr* 1996; 84: 739–46.
37. Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42: 32–42.
38. Dravet C, Julian C, Legras C. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformation in children of epileptic women: a French prospective cohort study. *Neurology* 1992; 42: 75–82.
39. Cunningham M, Tennis P, the International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations during pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 955–60.
40. Kaaja E, Kaaja R, Hilesmaa VK. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 575–9.
41. Tennis P, Eldridge RR. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002; 43: 1161–7.
42. Nguyen C, Duhl AJ, Escallon CS, Blakemore KJ. Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate in the first trimester. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 599–602.
43. Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989; 150: 613–9.
44. Hansen DK, Billings RE. Phenytoin teratogenicity and effects on embryonic and maternal folate metabolism. *Teratology* 1985; 31: 363–71.
45. Netzloff ML, Streiff RR, Frias JL, Rennett OM. Folate antagonism following teratogenic exposure to diphenylhydantoin. *Teratology* 1979; 19: 45–9.
46. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 117–24.
47. McFadyen A, Gledhill J, Whitlow B, Economides D. First trimester ultrasound screening. Carries ethical and psychological implications. *BMJ* 1998; 317: 694–5.
48. Hilesmaa VK. A prospective study on maternal and fetal outcome in 139 women with epilepsy. University of Helsinki, Helsinki, 1982.
49. Hilesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML, Bardy A. Serum folate concentrations during pregnancy in women with epilepsy: relation to antiepileptic drug concentrations, number of seizures, and fetal outcome. *BMJ* 1983; 287: 577–9.
50. Nau H, Egger HJ, Rating D, Helge H. Anticonvulsants during pregnancy and lactation. Transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 508–43.
51. Kuhn W, Koch S, Jakob S, Hartmann A, Helge H, Nau H. Ethosuximide in epileptic women during pregnancy and lactation period. Placental transfer, serum concentrations in nursed infants and clinical status. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 671–7.
52. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002; 58: 21–6.
53. Öhman I, Vitols S, Luef G, Soderfeld B, Tomson T. Topiramate kinetics during delivery, lactation and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* 2002; 43: 1157–60.
54. Tomson T, Palm R, Källen K, Ben-Menachem E, Söderfeldt B, Danielsson B, Johansson R, Luef G, Öhman I. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 48: 1111–6.

Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Luef

Geboren 1959, Studium der Humanmedizin an der Universität Innsbruck, Promotion 1987. 1987–1988 Forschungsstipendium an der Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck, 1988–1994 Univ. Assistent an der Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck, 1994 Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, 1995 Studienaufenthalt an der Schweizerischen Epilepsie Klinik Zürich, 1996 Lehrauftrag für prächirurgische Epilepsiediagnostik an der Universität Innsbruck. 2003 Habilitation, Verleihung der Venia legendi für das Fach Neurologie.



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](#)