

Schwangerschaft und Epilepsie¹

Barbara Tettenborn

Kantonsspital St. Gallen, Klinik für Neurologie, Switzerland

Funding / potential competing interests: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Kinderwunsch und Epilepsie

Eine Epilepsie stellt 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. Die Mehrzahl dieser Schwangerschaften verläuft komplikationslos, und es werden gesunde Kinder geboren.

Epilepsien sind ätiologisch heterogen und resultieren aus vielen genetischen und nicht genetischen Faktoren. Das genetische Risiko für eine Epilepsie ist nur bei seltenen, monogenen Erkrankungen chromosomal definiert und genau bekannt. Das durchschnittliche Risiko einer Vererbung bei einem betroffenen Elternteil liegt bei ca. 3%, wobei Kinder epilepsiekranker Frauen ein etwas höheres Risiko haben (4–5%), an einer Epilepsie zu erkranken, als Nachkommen männlicher Epilepsiepatienten (ca. 2%). Das Vererbungsrisiko steigt auf ca. 15% an, wenn beide Elternteile an einer Epilepsie leiden.

Störungen der Fortpflanzungsfähigkeit sind bei Patienten mit Epilepsie häufiger als in der Normalbevölkerung. Amenorrhöen kommen bei 15–20% der Epilepsiepatientinnen vor, andere Zyklusstörungen einschliesslich Zwischenblutungen bei fast 50%. Die genauen Pathomechanismen dafür sind nicht bekannt, in Betracht kommen sowohl Störungen der Hypophysen-Hypothalamus-Achse durch die Epilepsie als auch Einflüsse der Antikonvulsiva auf den Steroidhormonstoffwechsel. Bei Patientinnen mit Temporallappenepilepsien findet man gehäuft anovulatorische Zyklen, hypogonadotrope Amenorrhöen und polyzystisches Ovarienyndrom.

Die ausreichende embryonale Versorgung mit Folsäure ist eine wesentliche Voraussetzung für die physiologische Entwicklung und Reifung des Kindes. Eine unzureichende Verfügbarkeit in der Schwangerschaft erhöht das kindliche Fehlbildungsrisiko, insbesondere für Neuralrohrdefekte. Für

Frauen mit einer medikamentös behandelten Epilepsie wird eine Substitutionsdosis von 5 mg täglich empfohlen. Da die Organogenese in den ersten Wochen der Schwangerschaft stattfindet, ist eine präkonzeptiv begonnene Folsäuresubstitution dringend erforderlich, so dass jede Frau im gebärfähigen Alter routinemässig Folsäure substituieren sollte.

Während der Schwangerschaft

Etwa 0,5% aller Schwangeren leiden an einer Epilepsie. Bei ca. 80% der Patientinnen ist die Epilepsie durch eine Schwangerschaft unbeeinträchtigt. Nur bei ca. 15% der Patientinnen kommt es zu einer deutlichen Verschlimmerung der Anfallsituation, möglicherweise auch bedingt durch eine Medikamentenreduktion aus Angst vor Schädigungen des Kindes. Auch pharmakokinetische Veränderungen während der Schwangerschaft wie Änderung von Magenmotilität, Plasmavolumen, Verteilungsvolumen, Leber- und Nierenfunktion und Proteinbindung tragen dazu bei und führen zu Schwankungen der Medikamentenclearance. Dabei sind für Oxcarbazepin und Lamotrigin deutliche Serumspiegelabfälle während der Schwangerschaft mit Anfallszunahme und Wiederanstieg der Serumspiegel nach Entbindung gut belegt. Dosisanpassungen können daher in der Schwangerschaft sinnvoll und erforderlich werden, wobei optimalerweise Vergleichsspiegel vor Beginn der Schwangerschaft vom selben Labor vorliegen. Bei Anfallsrezidiven ist eine Erhöhung der Medikamentendosis notwendig. Nach der Entbindung kann der Wiederanstieg der Serumspiegel zu Nebenwirkungen führen, weshalb nach der Geburt eine rasche Dosisanpassung erfolgen sollte. Bei immerhin 5% der Patientinnen ist während der Schwangerschaft sogar mit einer Verbesserung der Anfallshäufigkeit und -intensität zu rechnen.

Einerseits können sich generalisierte tonisch-klonische Anfälle während der Schwangerschaft wegen des damit verbundenen Sauerstoffmangels nachteilig auf das ungeborene Kind auswirken; das Risiko kleiner generalisierter oder fokaler Anfälle ist bislang unklar. Generalisiert tonisch-klonische Anfälle während der Schwangerschaft sollten im Sinne einer normalen fetalen Entwicklung sicher vermieden werden.

Korrespondenz:
Professor Dr. med. Barbara Tettenborn
Chefärztin
Kantonsspital St. Gallen
Klinik für Neurologie
CH-9007 St. Gallen
Switzerland
barbara.tettenborn[at]kssg.ch

¹ Lecture at the annual meeting of the Swiss Society of Clinical Neurophysiology and the Swiss Stroke Society, 185th Meeting of the Swiss Neurological Society; May 19–21, 2011.

Andererseits sind negative Auswirkungen zumindest einiger Antikonvulsiva auf das ungeborene Kind unbestritten. Eine Metaanalyse von 26 Studien über Schwangerschaften bei behandelten und unbehandelten Epilepsiepatientinnen sowie bei gesunden Frauen hat eine Fehlbildungsrate von 6,1% bei Kindern von Frauen mit einer behandelten Epilepsie ergeben gegenüber 2,8% bei Kindern von Frauen mit Epilepsie ohne Einnahme von Antikonvulsiva und 2,2% bei Kindern von gesunden Frauen. Hierbei hat es sich aber fast ausschliesslich um Patientinnen mit komplex-fokalen Anfällen gehandelt, bei denen die Gefahr für das ungeborene Kind offenbar nicht so gross ist.

Der Schwangerschaftsverlauf unterscheidet sich ansonsten nicht wesentlich von jenem nichterkrankter Frauen, und auch die Entbindung verläuft normalerweise nicht komplizierter. Aus epileptologischer Sicht besteht die Notwendigkeit zu einem Kaiserschnitt nur dann, wenn während der Wehen wiederholt Anfälle auftreten.

Risiken für das Kind

Das Risiko für Fehlbildungen bei Kindern epilepsiekranker Mütter ist mit 4–8% etwa 2–4fach höher als die erwartete Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, in der dieses Risiko 0,5–2% beträgt. Dabei versteht man unter schwerwiegenden Fehlbildungen solche, die einen chirurgischen Eingriff beim Kind erforderlich machen (z.B. Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, Spina bifida, Skelett- und Herzfehlbildungen). Geringfügige Fehlbildungen (z.B. kleine kosmetische Veränderungen der Gesichtspartien oder Verkürzung von Fingerendgliedern oder Nägeln) kommen nicht häufiger vor als bei Kindern von Eltern ohne Epilepsie. Möglicherweise treten unter einer Medikation mit Phenytoin kleinere Fehlbildungen etwas gehäuft auf; unter Lamotrigin scheint das Risiko nicht erhöht zu sein.

Insgesamt ist antikonvulsive Polytherapie mit einem höheren Malformationsrisiko von 6,8% verbunden als eine entsprechende Monotherapie, die ein statistisches Risiko für Fehlbildungen von 4% zur Folge hat. Nachdem das erhöhte Risiko einer kindlichen Spina bifida unter mütterlicher Valproat-Einnahme gut belegt ist, haben sich in den letzten Jahren beispielsweise Hinweise auf ein noch viel höheres Risiko unter gleichzeitiger Einnahme von Valproat und Lamotrigin ergeben, während Lamotrigin alleine zumindest in Dosen bis 200 mg unproblematisch zu sein scheint. Polytherapien, die Valproat beinhalten, wirken sich besonders negativ auf das Malformationsrisiko aus. Es bleibt allerdings festzuhalten, dass die Prozentangaben für Fehlbildungsraten unter den einzelnen Antikonvulsiva in der Literatur stark schwanken. Auf das potentielle Risiko von Anfällen der Mutter während der Schwangerschaft wurde oben bereits eingegangen.

Kürzlich wurden Daten einer prospektiven multizentrischen Verlaufsbeobachtung neuropsychologischer Parameter bei 216 Kindern von Müttern publiziert, die während der Schwangerschaft Antikonvulsiva eingenommen hatten, und zwar Valproat, Carbamazepin, Lamotrigin oder Phenytoin. Es zeigte sich, dass während der Schwangerschaft eingenommenes Valproat einen negativen Einfluss auf die

intellektuelle Entwicklung des Kindes hat, gemessen bis zum dritten Lebensjahr. Dabei waren die verbalen Fähigkeiten deutlicher beeinträchtigt als die non-verbalen, die Auswirkungen von Valproat waren dosisabhängig und deutlich ausgeprägter als die negativen Einflüsse der anderen untersuchten Medikamente. Generell waren die kognitiven Fähigkeiten leicht besser bei Kindern von Müttern, die präkonzeptionell Folsäure eingenommen hatten.

Neueste EURAP-Daten

Im *International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry* (EURAP) werden die Daten von Frauen aus 42 Ländern prospektiv erfasst, die unter der Einnahme von Antiepileptika schwanger geworden sind. Nach Ausschluss der Schwangerschaften, die in einem Spontanabort endeten oder bei denen die Kinder einen genetischen Defekt hatten, konnten bis Mai 2011 8071 Schwangerschaften prospektiv in die Analyse einbezogen werden. Die Malformationsraten konnten für die vier am häufigsten in Monotherapie eingesetzten Antiepileptika Carbamazepin (n = 1912), Lamotrigin (n = 1870), Valproat (n = 1385) und Phenobarbital (n = 311) ausgewertet werden. Bei allen Medikamenten konnte mit zunehmender Tagesdosis zum Zeitpunkt der Konzeption eine steigende Malformationsrate festgestellt werden. Die niedrigsten Fehlbildungsraten fanden sich bei Lamotrigin-Monotherapie unter 300 mg/Tag sowie unter Carbamazepin-Monotherapie mit weniger als 400 mg/Tag. Das Malformationsrisiko war bei Lamotrigin-Monotherapie in einer Dosierung unter 300 mg pro Tag signifikant niedriger als unter der Behandlung mit Valproat oder Phenobarbital in allen Dosierungen sowie im Vergleich zu einer Behandlung mit Carbamazepin in einer Tagesdosis über 400 mg. Die multivariate Analyse mit 10 Kovariablen zusätzlich zur antikonvulsiven Behandlung ergab ein vierfach erhöhtes Malformationsrisiko bei positiver Familienanamnese für schwerwiegende Malformationen.

Bei der Behandlung beachten

Die Herausforderung für den behandelnden Neurologen ist es, eine Medikation zu verschreiben, die effektiv Anfälle (insbesondere generalisierte tonisch-klonische Anfälle) bei der werdenden Mutter verhindert und dabei gleichzeitig das Fehlbildungsrisiko für das ungeborene Kind so gering wie möglich hält. Generell sollte die Behandlung einer Epilepsie bei Frauen im gebärfähigen Alter nach den üblichen Richtlinien erfolgen.

Die regelmässige und exakte Einnahme der Medikamente ist gerade während der Schwangerschaft von besonderer Bedeutung. Im Allgemeinen empfiehlt es sich, die Einnahme der Medikamente auf mehrere Einzelgaben pro Tag zu verteilen (z.B. drei- oder viermal täglich statt ein- oder zweimal täglich) und Retardpräparate einzunehmen. Dadurch können Konzentrationsspitzen des Medikamentes im Blut vermieden werden. Durch die prophylaktische Gabe von Folsäure – optimalerweise vor Eintreten der Schwangerschaft – kann das Risiko von Fehlbildungen möglicher-

Tabelle 1

Empfehlungen zum praktischen Vorgehen hinsichtlich einer antiepileptischen Therapie bei Frauen im gebärfähigen Alter, in der Schwangerschaft und nach der Geburt.

Bei allen Frauen mit Epilepsien im gebärfähigen Alter
– Einnahme von Folsäure 2,5–5 mg/Tag
– Monotherapie anstreben
– Bei vorhandenen Alternativen Valproat vermeiden
– Befragen hinsichtlich Familienanamnese von angeborenen Fehlbildungen
– Information über erhöhtes Fehlbildungsrisiko durch Epilepsie und Medikamente
– Sofern hormonelle Kontrazeptiva nicht ausreichend sicher, Beratung zu Alternativen (in Kooperation mit Gynäkologen)
Bei geplanter Schwangerschaft zusätzlich
– Kritische Überprüfung von Alternativen bei bestehender Valproattherapie
– Bei familiär bekannter Spina bifida oder früherem Kind mit dieser Fehlbildung Valproat in jedem Fall austauschen
– Sofern Valproat unverzichtbar ist: niedrigstmögliche Dosis mit Verteilung auf mindestens drei Einnahmezeitpunkte und Einsatz retardierter Präparate sowie Vermeiden einer Kombination mit Lamotrigin
Bei eingetretener Schwangerschaft
– In der Regel Beibehalten der bestehenden Therapie
– Besonders bei frühem Zeitpunkt noch Folsäuregabe bis zum Ende des ersten Trimenons
– Information der Patientin über den in >90% komplikationslosen Verlauf
– In der Regel Beibehalten der bestehenden Therapie, keine Neueinstellung oder Umstellung auf Valproat im 1. Trimester
– Bei vorbestehender Valproattherapie wenn möglich Dosisreduktion auf <1000 mg/Tag und Umstellen von Kombinations- auf Monotherapie
– Angebot einer pränatalen Diagnostik (Neuralrohrdefekt im Ultraschall ab 12. Woche erkennbar, ggf. Kombination mit Alphafetoproteinbestimmung im Serum)
– Auch bei Anfallsfreiheit alle 2–3 Monate Bestimmung der Serumkonzentration der Antiepileptika; bei starkem Abfall ggf. Dosisanpassung
– Bei fehlender Anfallsfreiheit Therapieoptimierung
Nach der Geburt
– Kindliche Blutungsprophylaxe mit Gabe von Vitamin K ₁ beim Neugeborenen
– Stillen bei allen Antiepileptika prinzipiell möglich, auch unter Kombinationstherapien meist keine Kontraindikation (Vorsicht bei Ethosuximid und Barbituraten)
– Für ausreichend Schlaf der Mutter sorgen!

weise reduziert werden, wobei sich eine tägliche Dosis von 5 mg bis zum Ende des ersten Schwangerschaftsdrittels empfiehlt.

Gerade in der Frühschwangerschaft sollten möglichst wenige Medikamente in möglichst niedriger Dosierung gegeben werden. Blutspiegelbestimmungen der Antikonvulsiva sind während der Schwangerschaft in regelmässigen, z.B. vier- bis achtwöchigen Abständen sinnvoll. Dosisanpassungen der Medikamente sind – wenn überhaupt – meistens erst im zweiten bis dritten Schwangerschaftsdrittel erforderlich. Durch Bestimmung des Alphafetoproteins im Blut und eine Ultraschalluntersuchung in der 16. bis 18. Schwangerschaftswoche kann eine Spina bifida relativ zuverlässig diagnostiziert werden. Gegebenenfalls ist noch eine Amniozentese erforderlich.

Zusammenfassung

Etwa 0,5% aller Schwangeren leiden 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. Generell sollte die Behandlung einer Epilepsie bei Frauen im gebärfähigen Alter nach den üblichen Richtlinien erfolgen. Insbesondere sollte auf eine Monotherapie mit einem Präparat erster Wahl eingestellt werden, da das Risiko

für Fehlbildungen bei einer Kombinationstherapie deutlich ansteigt. Es sollten, wenn möglich, Retardpräparate in 3 bis 4 Tagesdosen eingenommen werden. Durch die präkonzeptiv begonnene Gabe von Folsäure kann das Risiko von Fehlbildungen möglicherweise reduziert werden, wobei sich eine tägliche Dosis von 5 mg bis zum Ende des ersten Schwangerschaftsdrittels empfiehlt. Durch die Durchführung eines speziellen Fehlbildungultraschalls in der 18. bis 20. Schwangerschaftswoche können schwerwiegende Fehlbildungen relativ zuverlässig diagnostiziert werden, in Einzelfällen kann zusätzlich noch eine Fruchtwasseruntersuchung erforderlich sein.

Bei ca. 80% der Patientinnen ist die Epilepsie durch eine Schwangerschaft unbeeinträchtigt. Nur bei ca. 15% der Patientinnen kommt es zu einer Verschlechterung der Anfallssituation, möglicherweise auch bedingt durch eine Medikamentenreduktion aus Angst vor Schädigungen des Kindes. Bei immerhin 5% der Patientinnen ist während der Schwangerschaft sogar mit einer geringeren Anfallshäufigkeit und/oder -intensität zu rechnen.

Das Risiko für Fehlbildungen bei Kindern epilepsiekranker Mütter ist mit 4–8% etwa 2–4fach höher als die erwartete Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, in der dieses Risiko 0,5–2% beträgt. Dabei versteht man unter schwerwiegenden Fehlbildungen solche, die einen chirurgischen Eingriff beim Kind erforderlich machen (z.B. Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, Spina bifida, Skelett- und Herzfehlbildungen).

gen). Insgesamt ist antikonvulsive Polytherapie mit einem höheren Malformationsrisiko von 6,8% verbunden als eine entsprechende Monotherapie, die ein statistisches Risiko für Fehlbildungen von 4% zur Folge hat. Nachdem das erhöhte Risiko einer kindlichen Spina bifida unter mütterlicher Valproat-Einnahme gut belegt ist, haben sich in den letzten Jahren Hinweise auf ein noch viel höheres Risiko unter gleichzeitiger Einnahme von Valproat und Lamotrigin ergeben, während Lamotrigin alleine zumindest in Dosen bis 200 mg unproblematisch zu sein scheint. Polytherapien, die Valproat beinhalten, wirken sich besonders negativ auf das Malformationsrisiko aus. Zusätzlich scheint während der Schwangerschaft eingenommenes Valproat einen negativen Einfluss auf die intellektuelle Entwicklung des Kindes zu haben, gemessen bis zum dritten Lebensjahr.

Die Herausforderung für den behandelnden Neurologen ist es, eine Medikation zu verschreiben, die effektiv Anfälle, insbesondere generalisierte tonisch-klonische Anfälle, bei

der werdenden Mutter verhindert und dabei gleichzeitig das Fehlbildungsrisiko für das ungeborene Kind so gering wie möglich hält.

Key words: Epilepsie; Schwangerschaft; Antikonvulsiva

Literatur

- 1 Bauer J, Bös M, Rück J, Stoffel-Wagner B. Folsäuresubstitution bei Frauen mit Epilepsie. *Nervenarzt*. 2011;82:459–61.
- 2 Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al., for the NEAD Study Group. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain*. 2011;134:396–404.
- 3 Tettenborn B, Bredel-Geissler A-E, Krämer G. Die Epilepsien. In: Berlit P. *Klinische Neurologie*, Springer Verlag, 3. Auflage 2011 im Druck.
- 4 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al.; for the EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):609–17.
- 5 Weil S, Deppe C, Noachtar S. Behandlung von Frauen mit Epilepsie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2010;107:737–94.