

DER ARZNEIMITTELBRIEF

www.der-arzneimittelbrief.de

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
D. von Herrath, W. Thimme

Schriftleitung
D. von Herrath, W.-D. Ludwig, W. Oelkers,
T. Schneider, J. Schuler, W. Thimme
Mitarbeiter
M. Döring, A. Michalsen

Jahrgang 39
Nr. 3
Berlin
März 2005

Antiepileptika und Epilepsie in der Schwangerschaft

Zusammenfassung: Die klassischen Antiepileptika Valproinsäure, Carbamazepin, Phenobarbital/Primidon und Phenytoin können beim Menschen Entwicklungsauffälligkeiten verursachen. Hochgerechnet werden jedes Jahr in Deutschland mindestens 80-160 Kinder mit für Antiepileptika typischen Fehlbildungen geboren. Generell sind höhere Dosen bzw. eine Mehrfachtherapie riskanter für Störungen der Embryonalentwicklung als eine niedrig dosierte Monotherapie. Obwohl die klassischen Antiepileptika zu den am häufigsten verschriebenen, aber auch am besten untersuchten teratogenen Arzneimitteln in der Schwangerschaft gehören, ist die individuelle Abschätzung des Risikos immer noch schwierig. Betrachtet man die wichtigsten epidemiologischen Arbeiten der vergangenen Jahre (2, 4, 6, 11, 16, 17, 23, 25, 33), findet man Häufigkeitsangaben zwischen 3% und 11% für große Fehlbildungen unter antiepileptischer Monotherapie. Das entspricht ungefähr dem Zwei- bis über Vierfachen der jeweiligen Kontroll-Gruppen gesunder Schwangerer. Die unterschiedlichen Ergebnisse beruhen auf den jeweils schwerpunktmäßig erfassten Antiepileptika (Valproinsäure hat die höchste Teratogenität), auf der Definition „große Fehlbildungen“, dem Beobachtungszeitraum nach der Geburt sowie anderen Merkmalen des Studiendesigns und der Erfassungsqualität angeborener Anomalien. Noch verwirrender sind die Unterschiede bei den häufiger beobachteten kleinen Anomalien, Gesichts- und Fingerdysmorphien und den funktionellen ZNS-Störungen.

Jede 200. Schwangere leidet unter Epilepsie bzw. wird mit Antiepileptika behandelt. Verschiedene Aspekte sind in diesem Zusammenhang wichtig:

- Alle klassischen Antiepileptika haben ein embryotoxisches Potential.
- Ursprünglich wurde auch der Epilepsie selbst eine teratogene Wirkung zugeschrieben. Dies konnte jedoch weder für die Grunderkrankung noch für einzelne Krampfanfälle bestätigt werden.
- Sexualhormone können bei entsprechender Disposition krampffördernd (Östrogene) oder antikonvulsiv (Gestagene) wirken. Dies spielt z.B. bei zyklusabhängigen Krampfanfällen eine Rolle.
- Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Topiramate können über die Induktion des Zytochrom-P450-Enzymsystems zum Versagen oraler Kontrazeptiva (OK) und damit zu unerwünschten Schwangerschaften führen.
- Epilepsie und Antiepileptika können die Fertilität herabsetzen. Beispielsweise wird das mit anovulatorisch bedingter Fertilitätsminderung einhergehende polyzystische Ovar-Syndrom im Zusammenhang mit einer Temporallappen-Epilepsie und mit Valproat-Therapie diskutiert.

Inhalt dieser Ausgabe

Antiepileptika und Epilepsie in der Schwangerschaft . . .	17
Primäre systemische Amyloidose: Wirksamkeit von hochdosiertem Dexamethason gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Dexamethason plus Interferon alfa.	20
Unter Azetylsalizylsäure plus Esomeprazol sind Rezidiv-Magenblutungen seltener als unter Clopidogrel	21
Methotrexat zur Steroid-Einsparung bei Polymyalgia rheumatica?	21
Meta-Analyse: Hochdosiertes Vitamin E führt tendenziell zu höherer Letalität	22
Effektivität nichtsteroidaler Antiphlogistika bei arthrotischem Knieschmerz enttäuschend	23
Seltene UAW von Alendronsäure	23
Leserbriefe	
Theophyllin erste Wahl beim akuten Asthmaanfall?	23
Werbung für Sortis® in der Tagespresse	24

Dosisangaben ohne Gewähr!

- Während der Schwangerschaft können häufiger Anfälle auftreten, weil der Wirkspiegel von Antiepileptika u.a. durch schlechtere Compliance und erhöhte Clearance sinkt.

Die wichtigsten Antiepileptika-assoziierten großen Fehlbildungen sind:

- Herzfehler (Häufigkeit 1,8%; 35),
- Lippen- und Gaumenspalten (Häufigkeit 1,7%; 35),
- Harnwegsanomalien, insbesondere Hypospadien,
- Skelettanomalien, z.B. Klumpfuß,
- Neuralrohrdefekte (Häufigkeit 1%-2% bei Carbamazepin und Valproat).

Zu den kleinen Anomalien bzw. Dysmorphien, dem sogenannten fetalen Antiepileptika-Syndrom, gehören:

- Mittelgesichtshypoplasie (kurze Nase, tiefliegender, breiter Nasenrücken bzw. Hypertelorismus, Epikanthus, lange Oberlippe),
- Auffälligkeiten der distalen Phalangen (kleine Nägel, kurze Finger-Endglieder, fingerähnlicher Daumen),
- Wachstumsrückstand,
- Mikrozephalie (insbesondere bei Phenytoin und Kombinationstherapie),
- Mentale Entwicklungsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten sowie Hinweise auf Autismus-artige Symptome bei Valproinsäure.

Mentale Entwicklungsstörungen scheinen eher bei Kindern mit Mittelgesichtshypoplasie vorzukommen; die Angaben zur Häufigkeit bewegen sich im zweistelligen Prozentbereich (11, 24, 27, 28).