

**Barbara Tettenborn,**  
Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen

### Zusammenfassung

Etwa 1 % aller Schwangeren leiden an einer Epilepsie. Die Mehrzahl dieser Schwangerschaften verläuft komplikationslos und in über 90 % werden 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 und vorbeugende Massnahmen getroffen werden. Generell sollte die Behandlung einer Epilepsie bei Frauen im gebärfähigen Alter nach den üblichen Richtlinien erfolgen. Insbesondere sollte auf eine Monotherapie mit einem Präparat der ersten 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, um einen gleichmässigen Wirkspiegel zu gewährleisten und Spitzenkonzentrationen des Medikamentes im Blut der Mutter zu vermeiden. Prophylaktisch ist die Einnahme des Vitamins Folsäure in einer Dosis von 2,5 - 5 mg pro Tag sinnvoll, da hierdurch möglicherweise das Fehlbildungsrisiko gesenkt werden kann. Durch die Änderung der Hormonspiegel in der Schwangerschaft kann es zu einer Beeinflussung der Blutspiegel der antikonvulsiven Medikamente kommen. Aus diesem Grund sind Blutspiegelbestimmungen der Antikonvulsiva in regelmässigen Abständen sinnvoll.

Gegebenenfalls sind Dosisanpassungen der Medikamente notwendig.

**Epileptologie 2008; 25: 72 – 76**

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika, Schwangerschaft, Teratogenität

### Antiepileptic Drugs in Pregnancy

About 1% of all pregnant women suffer from epilepsy. The majority of all pregnancies is devoid of complications and in over 90% of the cases, healthy children are born. Epilepsy should therefore be no reason to refrain from pregnancy. Although there is a slightly increased risk for malformation for children from parents suffering from epilepsy, the fear for malformations appears to be inadequately too high. In addition, the risk could be decreased, when a pregnancy is thoroughly planned

and prophylactic measures are taken.

In general, treatment of epilepsy in women of child-bearing age should be performed according to accepted guidelines. In particular, monotherapy with antiepileptic (AE) drugs should be chosen, since the risk of malformation increases with combination of different AE drugs. If possible, retard formulation should be chosen and given in 2 to 4 daily doses, to guarantee smooth blood levels and to avoid high maternal peak concentrations of AE drugs. Prophylactic treatment of folate in a dose of 2.5 - 5 mg per day may be beneficial, since it may decrease the risk of malformation of the fetus.

Due to changed maternal hormonal concentration during pregnancy blood levels of AE drugs may be changed. Therefore, therapeutic drug monitoring of AE drugs at regular intervals is indicated to adapt their doses, if necessary.

**Key words:** Antiepileptic drugs, pregnancy, teratogenicity

### Les anti-épileptiques pendant la grossesse

A peu près 1% de toutes les femmes enceintes souffrent d'épilepsie. Ces grossesses se déroulent tout à fait normalement dans leur grande majorité, plus de 90% de ces femmes donnent le jour à des enfants parfaitement sains. Une épilepsie n'est donc normalement pas une raison de renoncer à un désir d'enfants. Il est vrai que le risque de malformations est légèrement plus élevé pour les enfants de parents épileptiques, mais la peur est souvent disproportionnée et le risque peut en outre être diminué lorsqu'une grossesse est soigneusement préparée et accompagnée de mesures préventives. De manière générale, le traitement des femmes en âge de procréer devrait obéir aux directives d'usage. On visera en particulier une monothérapie avec un produit de premier choix, étant donné que le risque de malformations augmente nettement en présence d'une thérapie combinée.

Si possible, la préférence sera donnée aux préparations à effet retard absorbées en 3 à 4 doses journalières, afin de garantir un taux actif constant et éviter les pics de concentration du médicament dans le sang de la mère. La prise d'acide folique (une vitamine) par doses quotidiennes de 2,5 à 5 mg est recommandée à titre prophylactique pour diminuer le risque d'éventuelles malformations. La modification du taux des hormones pendant la grossesse peut influencer le taux des médicaments anticonvulsifs dans le sang, l'analyse régulière des taux d'anticonvulsifs dans le sang paraît donc indi-

quée, afin de pouvoir adapter la posologie des médicaments au besoin.

**Mots clés:** anti-épileptiques, grossesse, tératogénéité

## Einleitung

Etwa 1 % aller Schwangeren leiden an einer Epilepsie. Die Mehrzahl dieser Schwangerschaften verläuft komplikationslos und in über 90 % werden gesunde Kinder geboren. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass das Risiko für Fehlbildungen bei Kindern epilepsiekranker Eltern nur geringfügig höher ist als in der allgemeinen Bevölkerung. Verschiedene retro- und prospektive Untersuchungen beschreiben ein etwa zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für schwerere Fehlbildungen bei Kindern von Müttern unter Antiepileptikaeinnahme im ersten Schwangerschaftsdrittel im Vergleich zu Kontrollkindern. Generell sollte die Behandlung einer Epilepsie bei Frauen im gebärfähigen Alter nach den üblichen Richtlinien erfolgen. Insbesondere sollte auf eine Monotherapie mit einem Präparat der ersten Wahl eingestellt werden, da das Risiko für Fehlbildungen bei einer Kombinationstherapie deutlich ansteigt.

Antiepileptika, besonders ihre Kombination, weisen ein teratogenes Risiko auf. Die Behandlung der Epilepsie während einer Schwangerschaft ist eine stetige Balance zwischen mütterlichem und fetalem Risiko assoziiert mit unkontrollierten Anfällen auf der einen Seite und potenzieller Teratogenität auf der anderen Seite. Unkontrollierte generalisierte tonisch-klonische Anfälle sind gefährlich für die Mutter und – obwohl strikte Evidenz fehlt – wird von einem höheren Schaden für das ungeborene Kind ausgegangen als durch die Gabe von Antiepileptika. Einige Studien berichten von einer erhöhten Fehlbildungsrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, wenn vermehrt Anfälle in der Schwangerschaft auftreten, insbesondere im ersten Trimenon [1]. Insbesondere generalisierte tonisch-klonische Anfälle gehen mit dem Risiko eines verminderten Placenta-Blutflusses und verschlechterter fetaler Oxygenierung einher. Andererseits gibt es keine klare Evidenz, dass fokale Anfälle, Absencen oder myoklonische Anfälle die Schwangerschaft oder die Entwicklung des Feten negativ beeinflussen.

Kinder von Müttern, die in der Schwangerschaft Antiepileptika eingenommen haben, haben ein etwa zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung. Dieses ist nach aktuellem Kenntnisstand zumindest zum grössten Teil auf die antikonvulsive Medikation zurückzuführen. Eine Meta-Analyse von 10 publizierten Studien kam zu der Schlussfolgerung, dass Frauen mit einer Epilepsie ohne antikonvulsive Medikation kein wesentlich erhöhtes Risiko haben, ein Kind mit einer Fehlbildung zur Welt zu bringen [2]. Patientinnen mit zahlrei-

chen Anfällen während der Frühschwangerschaft bilden die einzige Ausnahme (siehe oben).

Fehlbildungen sind als „auffallende morphologische Defekte“ definiert, die zum Zeitpunkt der Geburt vorliegen. Obwohl viele Anomalien auf zellulärer und molekularer Ebene ebenfalls angeboren sind, das heisst zum Zeitpunkt der Geburt bereits vorliegen, werden sie nicht in diese Definition einbezogen. Die Zahlenangaben über die Häufigkeit von angeborenen Fehlbildungen differieren stark. In amtlichen Statistiken schwankt der Prozentsatz der Kinder mit Fehlbildungen zwischen 0,8 und 2 %, während sich aus den Statistiken der Krankenhäuser und Kliniken eine Schwankungsbreite zwischen 1,4 und 3,3 % errechnen lässt. Die zuletzt genannten Zahlen sind wahrscheinlich die exakteren, doch sind auch hier die grossen Unterschiede auffällig. Das kann auf tatsächlichen Häufigkeitsunterschieden in verschiedenen Regionen und Ländern beruhen oder aber mit einer unterschiedlichen Auslegung des Begriffes Fehlbildung zusammenhängen. Insgesamt ist davon auszugehen, dass 2-3 % aller Lebendgeborenen bei der Geburt eine oder mehrere Fehlbildungen aufweisen und dass sich dieser Anteil am Ende des ersten Lebensjahres durch die Aufdeckung von Fehlbildungen verdoppelt, die bei der Geburt noch nicht bemerkt wurden [3, 4].

Unter schwer wiegenden Fehlbildungen versteht man solche, die einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen. Hierzu gehören die Spina bifida aperta, die Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, Skelett- und Herzfehlbildungen sowie Anlagestörungen im Magen-Darm-Bereich und im Urogenitaltrakt. Keine dieser Fehlbildungen kommt spezifisch unter Einnahme eines bestimmten Antiepileptikums vor. Allerdings treten schwer wiegende Fehlbildungen auch nach aktueller Datenlage gehäuft bei Kindern auf, deren Mütter in der Frühschwangerschaft mit Valproinsäure (VPA) behandelt wurden. Dabei scheint eine Dosisabhängigkeit mit einem besonders hohen teratogenen Risiko bei mehr als 1000 mg Tagesdosis zu bestehen [5]. Die Rate an Kindern mit Spina bifida aperta ist ebenfalls bei Einnahme von VPA durch die Mutter in der Frühschwangerschaft erhöht [5-8]. In der Normalbevölkerung beträgt das Spina-bifida-Risiko 0,06 %. In letzter Zeit gibt es vermehrt Berichte über Entwicklungsverzögerungen und niedrigeren verbalen Intelligenzquotienten bei Kindern von Müttern, die in der Frühschwangerschaft VPA in einer Dosierung über 800-1000 mg/Tag eingenommen haben [9-13].

Zu den geringfügigen Fehlbildungen zählen vor allem kleine kosmetische Veränderungen der Nase, Lippen oder anderer Gesichtspartien oder Verkürzung von Fingerendgliedern oder Nägeln. Sie kommen nicht häufiger vor als bei Kindern von Eltern ohne Epilepsie. Möglicherweise treten unter einer Medikation mit Phenytoin (PHT) kleinere Fehlbildungen etwas gehäuft auf [8].

Lange Zeit war unklar, welche ursächliche Bedeutung für die Entstehung embryopathischer Veränderun-

gen der mütterlichen Epilepsie und welche den Antiepileptika zukommt. Zu dieser Fragestellung haben vor einigen Jahren Holmes und Mitarbeiter die Ergebnisse einer Studie publiziert [14], bei der sie im Verlauf von über 100 000 Schwangerschaften ein Screening durchgeführt haben mit dem Ziel einer Identifizierung von drei Gruppen von Säuglingen:

1. Mütterliche Epilepsie ohne Exposition gegenüber Antiepileptika,
2. Exposition gegenüber Antiepileptika während Schwangerschaft,
3. Kontrollgruppe gesunder Mütter ohne Medikamenteneinnahme.

Alle Neugeborenen wurden systematisch auf das Vorliegen grosser Fehlbildungen, Zeichen einer Hypoplasie des Gesichtes oder der Finger oder zu kleiner Körpergrösse evaluiert. Mehrlingsschwangerschaften und andere Einflüsse, die bekannterweise mit einer erhöhten Fehlbildungsrate einhergehen, waren ausgeschlossen. Es zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Zeichen einer Embryopathie zwischen den Kindern der Kontrollgruppe (8,5 %) und den Kindern epilepsiekranker Mütter ohne Medikation (6,1 %), während die Gruppe der Kinder mit Exposition gegenüber Antiepileptika bei nur einem Medikament mit 20,6 % und bei zwei Medikamenten mit 28,0 % signifikant häufiger Zeichen einer Embryopathie aufwies. Die hohe Fehlbildungsrate in der Kontrollgruppe war in erster Linie durch Mittelgesichtsdyplasien bedingt. Eine Spina bifida wurde nur unter der Einnahme von VPA oder Carbamazepin (CBZ) beobachtet. Diese Studienergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass eine unbehandelte mütterliche Epilepsie mit keinem erhöhten teratogenen Risiko einhergeht, während die Einnahme von Antiepileptika mit einem deutlich erhöhten Fehlbildungsrisiko einhergeht. Hinweise für schädliche Einflüsse schwererer mütterlicher Anfälle ergaben sich nicht. Hiermit werden frühere Untersuchungsergebnisse bestätigt, dass eine mütterliche Epilepsieerkrankung unabhängig von ihrer Aetiologie nicht ursächlich für eine Embryopathie verantwortlich ist, sondern die Einnahme von Antiepileptika. Leider waren auch in dieser Studie allerdings fast ausschliesslich die so genannten „Standardantiepileptika“ (CBZ, VPA, PHT, Phenobarbital (PB)) therapeutisch eingesetzt worden, so dass auch diese Untersuchung keine Daten zu der potenziellen Teratogenität der neuen Antiepileptika liefert. Eine kürzliche Meta-Analyse von 10 Studien zu dieser Thematik kam zu einem gleichlautenden Ergebnis [2].

In einer weiteren Studie zur Teratogenität von Antiepileptika wurden von Arpino und Mitarbeitern (2000) über 8000 Kinder mit Fehlbildungen untersucht [15]. Bei 299 Kindern hatte die Mutter im ersten Trimenon der Schwangerschaft Antiepileptika eingenommen, und zwar PB, VPA, CBZ und PHT. Es fanden sich kardiale Fehlbildungen bei PB-, VPA- und CBZ-Einnahme. Unter

PB kam es zu einer erhöhten Rate an Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltbildungen; VPA-Medikation war mit einem vermehrten Auftreten von Hypospadien, Porenzephalie, Gesichts- und Extremitätenanomalien assoziiert. Wiederum gibt diese Untersuchung aber keine Auskunft über die potenzielle Teratogenität neuer Antiepileptika, sondern bestätigt lediglich bereits bekannte teratogene Effekte der so genannten Standardantiepileptika.

Verschiedene Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass das Fehlbildungsrisiko unter der Einnahme mehrerer Antiepileptika in Polytherapie höher ist als unter Monotherapie während der Schwangerschaft [3]. Alle Antiepileptika sind mehr oder weniger plazentagängig, somit in der fetalen Zirkulation vorhanden und potenziell teratogen.

Dabei ist die Datenlage aus bislang vorliegenden Studien nicht ausreichend, um über die einzelnen Antiepileptika genaue Informationen bezüglich ihrer Teratogenität zu geben, insbesondere fehlen Zahlen zu den neueren Antiepileptika. Aus diesem Grund wurde eine europäische Studie zur Erfassung von Schwangerschaftsverläufen bei Frauen unter Antiepileptikaexposition konzipiert (EURAP), die seit mehreren Jahren läuft und an der sich inzwischen auch zahlreiche aussereuropäische Länder beteiligen. Inzwischen sind über 10'000 Schwangerschaften unter Antiepileptika-Exposition dokumentiert. Ziel dieser Datenerfassung ist die Erhebung des teratogenen Risikos älterer und neuerer Antiepileptika, sowie Informationen über die Art der Fehlbildungen und eine eventuelle Dosisabhängigkeit zu erhalten. Allerdings sind die statistischen Daten für die einzelnen Medikamente noch nicht ausreichend, um verbindliche Aussagen zu den jeweiligen Antiepileptika machen zu können [16]. Die einzigen bisher freigegebenen Zahlen sind die Gesamt-Malformationsrate, die sich bei allen Schwangerschaften insgesamt für schwerere Fehlbildungen auf 7 % beläuft. Dabei liegt das Fehlbildungsrisiko bei Polytherapie höher als bei Monotherapie. Umgekehrt ausgedrückt heisst es aber eben auch, dass es bei 93 % aller Schwangerschaften von Müttern, die während der Schwangerschaft Antiepileptika eingenommen haben, zu keinen schweren Fehlbildungen kommt.

Morrow und Mitarbeiter haben 2006 die bisherigen Daten aus dem englischen Epilepsie- und Schwangerschaftsregister publiziert und hier auch zu der Teratogenität der einzelnen Medikamente Stellung bezogen [6]. Es wurden prospektiv die Daten von 3607 Schwangerschaften dokumentiert und die schweren Fehlbildungen innerhalb der ersten drei Lebensmonate erfasst. Dabei betrug die Rate der schweren Fehlbildungen unter Antiepileptika-Einnahme 4,2 % und lag bei Polytherapie mit 6% erwartungsgemäss höher als bei Monotherapie mit 3,7 %. Die Rate der Fehlbildungen bei Frauen mit Epilepsie ohne antiepileptische Behandlung betrug 3,5 %. Aus den Resultaten hervorzuheben ist, dass VPA-Monotherapie unter allen Monotherapien mit 6,2

% mit dem höchsten Fehlbildungsrisiko einherging (n=762). Unter Lamotrigin (LTG)-Monotherapie (n=684) kam es in 3,2 % zu Fehlbildungen, unter CBZ-Monotherapie (n=684) in 2,2 %, also geringer als bei den unbehandelten Epilepsie-Patientinnen. Die Daten für Topiram (TPM) mit n=28 und Levetiracetam (LEV) mit n= 22 sind aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht verwertbar. Alle Polytherapien, die VPA beinhalteten, hatten ein höheres Risiko für schwere Fehlbildungen als Kombinationen ohne VPA. Besonders hoch war diese Rate mit 9,6 % unter der Kombinationsbehandlung von VPA mit LTG. Insgesamt fiel vor allem die relativ hohe Rate an Neuralrohrdefekten von 1 % unter VPA-Monotherapie auf, die aber in etwa der früher bereits vermuteten Häufigkeit von Neuralrohrdefekten unter VPA-Therapie entspricht. Eine gewisse Dosisabhängigkeit konnte lediglich für Lamotrigin bei Dosen über 350 mg täglich beobachtet werden.

### Monitoring während der Schwangerschaft

Sorgfältiges Monitoring während der Schwangerschaft ist essenziell, um das Risiko für Mutter und ungeborenes Kind so gering wie möglich zu halten. Dabei sind zwei Aspekte von besonderer Bedeutung:

- a) Neurologisches und laborchemisches Monitoring zur optimalen Anfallskontrolle
- b) Gynäkologisches Monitoring der Gesundheit des Feten

Oft sieht der Neurologe eine schwangere Frau, die Antiepileptika einnimmt, zum ersten Mal in der 8.-10. Gestationswoche. Zu diesem Zeitpunkt kann eine Änderung der Medikation keine Änderung des fetalen Fehlbildungsrisikos mehr bewirken, insbesondere wird die Rate der Neuralrohrdefekte dann nicht mehr beeinflusst, denn der Zeitpunkt des Neuralrohrschlusses liegt am Tag 28 der Schwangerschaft. Andererseits kann eine Änderung der antiepileptischen Therapie in der Schwangerschaft zu einer Frequenzzunahme oder Verschlimmerung der Anfälle führen, was sowohl Mutter als auch ungeborenes Kind schädigen kann, insbesondere wenn es zum gehäuften Auftreten generalisierter tonisch-klonischer Anfälle kommt. Die Medikation sollte daher in der niedrigst möglichen Dosierung, die Anfallsfreiheit gewährleistet, fortgeführt werden, und die Mutter über die vorhandenen statistischen Daten zu Fehlbildungen beim Kind informiert werden. Es sollte das bestmögliche Monitoring angeboten werden. Durch die Durchführung eines speziellen hochauflösenden Fehlbildungultraschalls in der 11.-13., ggf. auch bis zur 20. Schwangerschaftswoche sowie Bestimmung des Alpha-Fetoproteins können schwerwiegende Fehlbildungen relativ zuverlässig diagnostiziert werden, in Einzelfällen kann zusätzlich noch eine Fruchtwasseruntersuchung erforderlich sein.

### Rolle der Folsäureprophylaxe

Zur Minderung des kindlichen Fehlbildungsrisikos wird im Allgemeinen die präkonzeptive Einnahme von Folsäure (2,5 - 5 mg pro Tag) empfohlen, die dann begonnen werden sollte, wenn die Schwangerschaft geplant wird. Eine längerdauernde Einnahme von Folsäure ist problemlos zu vertreten, eine verpasste Situation nach Eintreten der Schwangerschaft nicht nachzuholen. Daher kann durchaus bei allen Frauen im gebärfähigen Alter parallel zur Verschreibung der Antiepileptika direkt auch die Verschreibung von Folsäure erfolgen. Aufgrund des Zeitpunktes des Neuralrohrschlusses am Tag 28 der Schwangerschaft ist der Beginn der Folsäuregabe nach der 4. Schwangerschaftswoche ohne supportiven Effekt. Bei Frauen mit Einnahme von Leberenzym-induzierenden Antiepileptika wie zum Beispiel CBZ, ist aufgrund des beschleunigten Folsäureabbaus die höhere Dosis von 5 mg zu empfehlen. Zwar ist bislang nicht bewiesen, dass Folsäure bei epilepsiekranken Müttern mit Antiepileptika-Behandlung wirklich das Risiko schwerer fetaler Fehlbildungen reduziert, aber da von der Einnahme der Folsäure auch in dieser hohen Dosierung kein negativer Effekt – auch nicht auf die Anfallsfrequenz – zu erwarten ist, wird von den meisten Fachgesellschaften diese Einnahme empfohlen [17].

### Monitoring der Anfallsituation

Während der Schwangerschaft sind regelmässige Blutspiegelbestimmungen der Antiepileptika empfehlenswert. Die Plasmakonzentration sollte bei jeder Patientin vor der Schwangerschaft festgehalten und dann jedes Trimester während der Schwangerschaft und im letzten Monat kontrolliert werden, gegebenenfalls können auch monatliche Kontrollen notwendig werden. Speziell die Datenlage zu LTG zeigt, dass die Dosis während der Schwangerschaft, insbesondere im letzten Trimester, in vielen Fällen erhöht werden muss, um die vorherigen Plasmakonzentrationen aufrecht zu erhalten [18]. Bei Medikamenten mit ausgeprägter Proteinbindung sollten jeweils die freien Plasmakonzentrationen bestimmt werden (zum Beispiel CBZ, VPA und PHT). Wenn die Plasmakonzentrationen um mehr als 50 % im Vergleich zum Ausgangswert vor der Schwangerschaft abfallen, sollte eine Dosiserhöhung erwogen werden, auch wenn es klinisch bislang zu keiner erhöhten Anfallsfrequenz gekommen ist. Bei Zunahme der Anfallshäufigkeit während der Schwangerschaft sollte in jedem Fall eine Dosiserhöhung oder Zusatztherapie mit einem weiteren Medikament vorgenommen werden. Im Falle einer Erhöhung der Medikation während der Schwangerschaft ist unmittelbar nach der Geburt wieder auf die alte Medikamentendosis umzustellen, um eine Intoxikation der Mutter bei sich schnell wieder veränderndem Stoffwechsel postpubertal zu vermeiden. Es ist zusätzlich wichtig, während der Schwanger-

schaft auf die Compliance der Patientin zu achten, da gerade schwangere Frauen aus Angst vor Schädigung des Kindes dazu neigen, Medikamente nicht in der vorgeschriebenen Dosis einzunehmen. Daher ist eine ausführliche und umfassende Information der Schwangeren von besonderer Bedeutung, die beinhalten muss, dass eine Anfallszunahme das ungeborene Kind gegebenenfalls mehr schädigen kann als Medikamente, insbesondere nach dem ersten Trimenon.

## Monitoring des Fetus

Monitoring des Fetus zielt darauf ab, grössere Fehlbildungen so früh wie möglich zu erkennen. Dies sollte einen hochauflösenden Ultraschall in der 11.-13. Schwangerschaftswoche sowie die Bestimmung des Alpha-Fetoproteins beinhalten zur Erkennung eines Neuralrohrdefektes. Ultraschalluntersuchungen bis zur 20. Schwangerschaftswoche können auch andere Fehlbildungen wie kardiale Fehlbildungen oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalten aufzeigen. Eine Amniozentese ist heutzutage nur noch in sehr seltenen Fällen erforderlich und sollte bei Frauen mit Epilepsie nach den gleichen Kriterien wie bei gesunden Frauen indiziert werden.

## Referenzen

1. Lindhout D, Omtzigt JG. Pregnancy and the risk of teratogenicity. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 4): S41-S48
2. Fried S, Kozar E, Nulman I et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004; 27: 197-202
3. Samrén EB, Lindhout D. Major malformations associated with maternal use of antiepileptic drugs. In: Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI (eds): *Epilepsy and Pregnancy*. Petersfield UK and Bristol PA, USA: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1997: 43-61
4. Tettenborn B. Teratogenität von Antiepileptika: grosse und kleine Fehlbildungen. *Akt Neurol* 2002; 29(Suppl 1): S37-S39
5. Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate. Evidence of dose relationship and teratogenic effect. *CNS Drugs* 2008; 22: 325-334
6. Morrow JI, Russell A, Guthrie E et al. Malformation risks and antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 77: 193-198
7. Eadie MJ, Vajda FJ. Should valproate be taken during pregnancy? *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1: 21-26
8. Beck-Mannagetta G. Fehlbildungen und Anomalien, körperliches Wachstum, psychomotorische und intellektuelle Entwicklung. *Epilepsie-Blätter* 1990; 3: 1-6
9. Adab N, Kini U, Vinten J et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575-1583
10. Tettenborn B. Management of epilepsy in women of childbearing age. Practical recommendations. *CNS Drugs* 2006; 20: 373-387
11. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008; 15: Epub ahead of print.
12. Titze K, Koch S, Helge H et al. Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 117-122
13. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005; 4: 781-786
14. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132-1138
15. Arpino C, Brescianini S, Robert E et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; 41: 1436-1443
16. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Seizure* 2008; 17: 166-171
17. Schmitt E, Bauer J. Mindert eine Folsäuresubstitution die Teratogenität von Antiepileptika? Eine Analyse derzeitiger Kenntnisse. *Z Epileptol* 2004; 17:199-208
18. Schmitz B. Lamotrigin bei Frauen mit Epilepsie. *Nervenarzt* 2003; 74: 833-840

**Korrespondenzadresse:**  
**Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn**  
Klinik für Neurologie  
Kantonsspital St. Gallen  
CH 9007 St. Gallen  
Tel. 0041 714 941652  
FAX 0041 714 946380  
[barbara.tettenborn@kssg.ch](mailto:barbara.tettenborn@kssg.ch)