

Nervenarzt 2014 · 85:738–746
DOI 10.1007/s00115-014-4091-x
Online publiziert: 28. Mai 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

U. Winterfeld¹ · V. Gotta¹ · L.E. Rothuizen¹ · A. Panchaud^{1,2} · A.O. Rossetti³ · T. Buclin¹

¹ Division de Pharmacologie Clinique, Swiss Teratogen Information Service, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et Université de Lausanne

² Section des sciences pharmaceutiques, Faculté des sciences, Université de Genève, Université de Lausanne

³ Département des Neurosciences Cliniques, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et Université de Lausanne

Antiepileptika bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft

Vergleich der Fachinformationen in Deutschland und der Schweiz mit dem aktuellen Wissensstand

Pharmazeutische Unternehmer sind verpflichtet, für Fertigarzneimittel eine Gebrauchsinformation für Fachkreise zur Verfügung zu stellen und diese auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu halten. Dieses Dokument kann auch nach der Zulassung nur mit Genehmigung der zuständigen Behörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM] in Deutschland und Schweizerisches Heilmittelinstitut [Swissmedic] in der Schweiz) geändert werden.

Fachinformationen gehören zu den primären Informationsquellen für medizinische Fachkräfte, die Angaben zur Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft suchen. In einer vor kurzem durchgeführten Umfrage in der Schweiz gaben beispielsweise mehr als 80% der befragten Heilberufler an, Informationen zur Arzneimittelanwendung in der Schwangerschaft in der Fachinformation zu suchen [1].

Die vielfältigen Indikationen von Antiepileptika führen zu einer immer häufigeren Anwendung auch bei Frauen im gebärfähigen Alter. Aufgrund des teratogenen Potenzials vieler Antiepileptika ist die Indikation bei Frauen im gebärfähigen Alter und spätestens bei Planung einer Schwangerschaft immer kritisch zu prüfen. Im Zuge der hierfür notwendigen Nutzen-Risiko-Abwägung müssen Befürchtungen um potenzielle Folgen einer Medikation während der Schwangerschaft für das ungeborene Kind gegen mögliche Krankheitsfolgen bei unbehandelter Erkrankung sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Medizinische Fachkräfte, die Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft behandeln und beraten, benötigen hierfür adäquate Informationsquellen, die auf dem aktuellen wissenschaftlichen Stand basieren. Ziel dieser Arbeit ist es, eine Übersicht über das teratogene und fetotoxische Potenzial von Antiepileptika zu präsentieren und mit den Angaben der Fachinformationen in Deutschland und in der Schweiz im Handel erhältlicher Fertigarzneimittel zu vergleichen.

Methoden

Arzneimittelprofile: Teratogenität und Fetotoxizität

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu Teratogenität und Fetotoxizität von 19 Antiepileptika durchgeführt. Dabei wurden ausschließlich Antiepileptika berücksichtigt, die in beiden Ländern zugelassen sind. Die Literaturrecherche basiert auf einem im Jahre 2008 publizierten systematischen Review mit einer 59 Studien berücksichtigenden Metaanalyse [2] sowie auf einem Research Review aus dem Jahre 2012 [3]. Weiterhin wurde eine Literaturrecherche in MEDLINE (via Pubmed) durchgeführt. Ausgewählte Fachbücher [4, 5] und Datenbanken [6] wurden ebenfalls konsultiert. Die international etablierten Register für Epilepsie und Schwangerschaft in Europa (European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy [EURAP] und UK Epilepsy and Pregnancy Register), in Australien (The Australian Pregnancy Register for Women on Antiepileptic Medication) und Nordamerika (Anti-

epileptic Drug Pregnancy Registry) wurden auf aktuelle Daten überprüft.

Analyse der Fachinformationen

Die Fachinformationen von 38 Fertigarzneimitteln, die in Deutschland und in der Schweiz erhältlich sind, wurden nach Angaben zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft überprüft und mit den Ergebnissen der Literaturrecherche verglichen (Stand der Information 2013). Es wurden nur die Fachinformationen der im Text erwähnten Fertigarzneimittel gelesen. Folgende Kriterien wurden berücksichtigt:

Teratogenes Risiko und Anwendung in der Schwangerschaft

- Ist laut Angaben der Fachinformation die Anwendung in der Schwangerschaft kontraindiziert?
- Werden die Ergebnisse tierexperimenteller Studien präsentiert?
- Werden Angaben zum Fehlbildungsrisiko beim Menschen gemacht?
- Wird das Fehlbildungsrisiko quantifiziert?
- Wird die Anzahl der in der Literatur oder beim Hersteller dokumentierten Schwangerschaften angegeben, bei denen es zu einer Arzneimittelexposition kam?
- Wird zwischen der Behandlung einer Epilepsie und anderen Indikationen differenziert?
- Wird für die Wirkstoffe, für die eine Veränderung der Pharmakokinetik im Laufe der Schwangerschaft dokumentiert ist, eine Überwachung der Plasmaspiegel mit etwaiger Dosisanpassung empfohlen?

Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter

- Werden Interaktionen mit hormonalen Kontrazeptiva im Abschnitt „Interaktionen/Wechselwirkungen“ der Fachinformation erwähnt?
- Stimmen die Angaben zu Interaktionen mit hormonalen Kontrazeptiva, die in der Rubrik „Interaktionen“ dokumentiert sind, mit den Angaben in der Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ der Fachinformation überein?

Nervenarzt 2014 · 85:738–746 DOI 10.1007/s00115-014-4091-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

U. Winterfeld · V. Gotta · L.E. Rothuizen · A. Panchaud · A.O. Rossetti · T. Buclin Antiepileptika bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft. Vergleich der Fachinformationen in Deutschland und der Schweiz mit dem aktuellen Wissensstand

Zusammenfassung

Hintergrund. Viele Heilberufler nutzen Fachinformationen als eine von verschiedenen möglichen Informationsquellen zu Risiken einer Arzneimittelanwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft. Ziel dieser Arbeit ist es, eine Übersicht über das teratogene Potenzial verschiedener Antiepileptika zu präsentieren und mit den Angaben ausgewählter Fachinformationen zu vergleichen.

Methoden. Es wurde eine Literaturrecherche zum teratogenen Risiko von 19 Antiepileptika durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit den Angaben der Fachinformationen von 38 in der Schweiz und in Deutschland erhältlichen Fertigarzneimitteln verglichen.

Ergebnisse. In allen Fachinformationen wird das teratogene Risiko anhand epidemiologischer Daten diskutiert. Eine Quantifizierung des Fehlbildungsrisikos und die Anzahl dokumentierter Schwangerschaften fehlen jedoch

meistens. Angaben zur Notwendigkeit der Überwachung von Plasmaspiegeln während der Schwangerschaft mit etwaiger Dosisanpassung fehlen in fünf schweizer und zwei deutschen Fachinformationen.

Diskussion. Die Angaben in den Fachinformationen der untersuchten Antiepileptika zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft sind heterogen und entsprechen überwiegend nicht dem aktuellen Kenntnisstand. Eine durch die zuständigen Behörden angestoßene Überarbeitung der Fachinformationen scheint notwendig zu sein, damit diese Dokumente für Heilberufler tatsächlich von Nutzen sein können.

Schlüsselwörter

Antiepileptika · Teratogenität · Schwangerschaft · Frauen im gebärfähigen Alter · Fachinformation

Antiepileptics in women of childbearing age and during pregnancy. Comparison of specialized information with the current state of knowledge in Germany and Switzerland

Summary

Background. Healthcare professionals regularly read the summary of product characteristics (SmPC) as one of the various sources of information on the risks of drug use in women of childbearing age and during pregnancy. The aim of this article is to present an overview of the teratogenic potential of various antiepileptic drugs and to compare these data with the information provided by the SmPCs.

Methods. A literature search on the teratogenic risks of 19 antiepileptic agents was conducted and the results were compared with the information on the use in women of childbearing age and during pregnancy provided by the SmPCs of 38 commercial products available in Switzerland and Germany.

Results. The teratogenic risk is discussed in all available SmPCs. Quantification of the risk for birth defects and the numbers of documented pregnancies are mostly missing. Reproductive safety information in SmPCs

showed poor concordance with risk levels reported in the literature. Recommendations concerning the need to monitor plasma levels and possibly perform dose adjustments during pregnancy to prevent treatment failure were missing in five Swiss and two German SmPCs.

Discussion. The information regarding use in women of childbearing age and during pregnancy provided by the SmPCs is heterogeneous and poorly reflects the current state of knowledge. Regular updates of SmPCs are warranted in order for these documents to be of reliable use for health care professionals.

Keywords

Antiepileptic drugs · Teratogenicity · Pregnancy · Women of childbearing age · Summary of product characteristics

Ergebnisse

Aktuelle Datenlage

Arzneimittelprofile: Teratogenität und Fetotoxizität

Die klassischen Antiepileptika sind in einer Vielzahl von Studien mit mehreren tausend dokumentierten Schwangerschaften untersucht worden und haben sich beim Menschen als teratogen erwiesen. Es gibt jedoch auch Hinweise auf ein teratogenes Potenzial mehrerer neuerer Antiepileptika (■ Tab. 1).

Valproinsäure ist das Antiepileptikum mit dem größten teratogenen Potenzial. Bei einer Monotherapie in der Schwangerschaft ist das Fehlbildungsrisiko um das 2- bis 4-Fache des Hintergrundrisikos von etwa 2–3% erhöht. Einige Studien haben die Dosisabhängigkeit des Fehlbildungsrisikos von Valproinsäure untersucht: Dosierungen über 1000 mg/Tag ergaben ein deutlich höheres Risiko [7, 8]. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde für eine Valproat-Dosis von 1000 mg/Tag im Vergleich zu 600 mg/Tag ein höheres Fehlbildungsrisiko beobachtet (RR 3,9; 95%-KI, 1,4–11,1; [9]). Veröffentlichte Ergebnisse des EURAP-Registers haben ebenfalls ein dosisabhängiges Fehlbildungsrisiko für Valproinsäure dokumentiert (≥ 1500 mg/Tag vs. < 700 mg/Tag OR 5,8, 95%-KI 3,1–10,9; [10]). Andere Untersuchungen konnten jedoch keine Schwellendosis feststellen [4, 11].

Phenobarbital und Primidon erhöhen das Fehlbildungsrisiko etwa um das 2-Fache des Basisrisikos. Im US-Register wurden bei 199 ausschließlich mit Phenobarbital behandelten Schwangeren 11 große Fehlbildungen (5,5%) ermittelt [12]. Auch wenn für Primidon insgesamt die Datenlage zur Anwendung in der Schwangerschaft geringer ist als für Phenobarbital, ist das teratogene Risiko beider Wirkstoffe wahrscheinlich ähnlich zu bewerten. Für Phenytoin liegen unterschiedliche Angaben zum Fehlbildungsrisiko vor. In einer Metaanalyse wurde eine Fehlbildungsrate von 7,4% berechnet [2]. Im UK-Register lag die Fehlbildungsrate unter Monotherapie bei 3,7%, im nordamerikanischen Schwangerschaftsregister bei 2,9% [8]. Für Carbamazepin haben zwei Metaanalysen leicht erhöhte Fehlbildungsraten gegen-

über nichtexponierten Schwangerschaften beobachtet [2, 13, 14]. Im UK-Register lag die Fehlbildungsrate unter Monotherapie mit Carbamazepin jedoch bei 2,2% [8]. Für Topiramaten weisen die Daten auf ein leicht erhöhtes Fehlbildungsrisiko hin. Im US-Register wurde eine Fehlbildungsrate von 4,2% beobachtet [12]. Daten zu mehreren tausend Schwangerschaften unter Lamotrigin-Monotherapie, haben bisher keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung ergeben. Im UK-Register wurde eine Fehlbildungsrate von 2,4% sowie ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (5,4%) für Dosen über 200 mg/Tag beobachtet [8]. Dieses Ergebnis wurde jedoch weder im US-Register (2,0%) noch im Register des Herstellers (2,2%) bestätigt [12, 15].

Für Levetiracetam liegen über 750 dokumentierte Schwangerschaften (im UK- und US-Register) vor, die bisher keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung ergeben haben (Fehlbildungsrate 2,4%) [12, 16]. Auch wenn es für Oxcarbazepin und Gabapentin bei mehreren hundert, und Zonisamid bei ca. hundert dokumentierten Schwangerschaften, keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gibt, ist die Datenlage für eine abschließende Risikobeurteilung unzureichend. Da es für die anderen Antiepileptika (Rufinamid, Vigabatrin, Ethosuximid, Mesuximid, Felbamat, Lacosamid, Pregabalin, Sultiam) mit Ausnahme von Einzelfallberichten keine Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft gibt, ist eine differenzierte Risikobewertung bisher nicht möglich.

Für Valproinsäure wurden erhöhte Risiken für diverse Fehlbildungen in einer Auswertung von 8 publizierten Kohortenstudien ermittelt (adjustierte OR): Spina bifida: 12,7, Kraniosynostose: 6,8, Gaumenspalte: 5,2, Hypospadias: 4,8, Vorhofseptumdefekt: 2,5, Polydaktylie: 2,2 [4, 17]. Charakteristische Fehlbildungen mit Phenytoin betreffen vorwiegend Herzfehlbildungen, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und urogenitale Fehlbildungen. Ein erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten wurde für Phenobarbital (2%, Hintergrundrisiko 0,1%) und Topiramaten (US-Register 1,4%, UK-Register 2,2%, Fall-Kontroll-Studie OR 5,4, 95%-KI 1,5–20,1) beobachtet [12, 18, 19]. Für Topiramaten wurde im UK-Register außerdem ein er-

höhtes Risiko für Hypospadien 5,1% (Hintergrundrisiko 0,3–0,7%) beobachtet [19]. Ein 2010 publizierter systematischer Review hat ein um das 3-Fache erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte, insbesondere Spina bifida nach Carbamazepintherapie im 1. Trimenon errechnet [20].

Mit Valproinsäure wurden negative Auswirkungen auf die intellektuelle Entwicklung der pränatal exponierten Kinder beschrieben [21]. Dieses Risiko kann jedoch auch mit Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Primidon nicht ausgeschlossen werden [22, 23, 24, 25].

Interaktionen mit hormonalen Kontrazeptiva

Einige Antiepileptika und hormonale Kontrazeptiva können sich in ihrer Wirksamkeit wechselseitig beeinflussen. Steroidhormone werden vorwiegend durch zwei Enzymgruppen metabolisiert: durch Cytochrom-P-450-Oxidase und UDP-Glukuronosyltransferase (UGT). Zu den Antiepileptika, die durch eine Cytochrom-P450-Induktion zu einer erhöhten Clearance und verminderten Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva führen können, zählen Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon und Phenytoin. Felbamat, Oxcarbazepin und Topiramaten sind weniger potente CYP-P450-3A4-Induktoren. Die Glukuronidierung wird z. B. durch Valproinsäure inhibiert und durch Phenobarbital und Phenytoin induziert [26].

Die klinische Relevanz dieser Interaktionen wurde in verschiedenen Studien untersucht. Für Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon liegen Hinweise für eine signifikante Wirkminderung kombinierter oraler Kontrazeptiva sowie Levonorgestrel- und Etonogestrel-Implantaten vor [26]. Topiramaten reduzierte dagegen in einer Tagesdosis von 50–200 mg die Konzentration von Ethinylestradiol und Norethindron nicht [27]. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht zwangsläufig auf andere hormonale Kontrazeptiva übertragbar. Verschiedene Studien haben keine signifikanten Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit Gabapentin, Levetiracetam, Valproinsäure und Zonisamid gezeigt [26]. Die

Tab. 1 Zusammenfassung epidemiologischer Daten zum Fehlbildungsrisiko einer antiepileptischen Monotherapie in der Schwangerschaft

Wirkstoff	Tierexperimentelle Daten	Methode	n	Fehlbildungsrate ^a (95%-KI)	Referenz	n	Bemerkung
Barbiturate							
Phenobarbital	Gaumenspalten, Kraniofazial-, ZNS- Genital-, kardiovaskuläre Fehlbildungen	Metaanalyse	945	4,9 (3,2–6,6)	Meador et al. [2]	>1000	Auswirkungen auf mentale Entwicklung nicht ausgeschlossen
Primidon	Gaumenspalten, Augen-, Skelettfehlbildungen	–	–	nb	–	>150	Aktiver Metabolit: Phenobarbital
Carboxamid-Derivate							
Carbamazepin	In verschiedenen Tierspezies teratogen	Metaanalyse	4411	4,6 (3,5–5,8)	Meador et al. [2]	>4500	Erhöhtes Risiko für Spina bifida: OR 2,6 (1,2–5,3; [20])
Oxcarbazepin	Kraniofazial-, Skelett-, kardiovaskuläre Fehlbildungen	Systematische Review	248	2,4	Montouris 2005 [33]	>500	
Rufinamid	Wachstumsverzögerung, Skelettanomalien, Aborte (hohe Dosen)	–	–	nb	–	<10	
Fettsäure-Derivate							
Valproinsäure	In verschiedenen Tierspezies teratogen	Metaanalyse	2097	10,7 (8,2–13,3) ^b	Meador et al. [2]	>2000	Spina bifida, Kraniofazial-, Herz-, Urogenitalfehlbildungen; mentale Entwicklungsstörungen
Vigabatrin	Kraniofazialfehlbildungen, Omphalozele	Register	331	nb	Aus Schaefer et al. [4]	~350	Register des Herstellers (retrospektiv und prospektiv): Fehlbildungen bei 57 von 239 Lebendgeburten
Hydantoin-Derivate							
Phenytoin	Gaumenspalten, Mikromelie, Fehlbildungen der Niere und Hydrozephalus	Metaanalyse	1198	7,4 (3,6–11,1)	Meador et al. [2]	~1500	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Herz-, Urogenitalfehlbildungen, mentale Entwicklungsstörungen nicht ausgeschlossen. In diversen Studien wurden unterschiedliche Fehlbildungsrisiken beobachtet
Succinimid-Derivate							
Ethosuximid	Skelett-, ZNS-, Augen-, Gliedmaßenfehlbildungen	–	–	nb	–	>10	
Mesuximid	Skelett- und kardiovaskuläre Fehlbildungen (hohe Dosen)	–	–	nb	–	<10	
Andere Antiepileptika							
Felbamat	Nicht teratogen	–	–	nb	–	<10	
Gabapentin	Skelettanomalien, Hydroreter, Hydronephrose	Register	145	0,7 (0,02–3,8)	US-Register 2012 [12]	>250	
Lacosamid	Nicht teratogen	–	–	nb	–	<10	
Lamotrigin	Nicht teratogen	Metaanalyse	1337	2,9 (2,0–3,8)	Meador et al. [2]	>4000	Erhöhtes Fehlbildungsrisiko (5,4%) >200 mg/Tag [8]; erhöhtes Risiko (0,5%) für Gaumenspalten ([12]; verschiedene Register)
Levetiracetam	Kleinere Extremitätenanomalien	Register	450	2,4 (1,2–4,3)	US-Register 2012 [12]	>750	Kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (0,7%, 0,2–2,5%) bei 304 dokumentierten Schwangerschaften im britischen Register [16]
Pregabalin	Skelettanomalien, Neuralrohrdefekte	–	–	nb	–	<10	
Sultiam	Embryotoxische Effekte	–	–	nb	–	~10	

Tab. 1 Zusammenfassung epidemiologischer Daten zum Fehlbildungsrisiko einer antiepileptischen Monotherapie in der Schwangerschaft (Fortsetzung)

Wirkstoff	Tierexperimentelle Daten	Methode	n	Fehlbildungsrate ^a (95%-KI)	Referenz	n	Bemerkung
Barbiturate							
Topiramat	Kraniofazial-, Skelettanomalien, Wachstumsretardierung, Embryonalverlust	Register	359	4,2 (2,4–6,8)	US Register 2012 [12]	>450	Erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (1,4%; [12])
Zonisamid	In hohen Dosen teratogen und fetotoxisch	Register	90	0 (0,0–3,3); nb	US Register 2012 [12]	>100	

n Anzahl Patientinnen der zitierten Studie, *N* Anzahl der in der Literatur dokumentierten Expositionen, *OR* Odds Ratio, *KI* Konfidenzintervall, *nb* eine Fehlbildungsrate kann aufgrund der geringen Datenlage nicht berechnet werden.^aUm eine Übersicht über das Fehlbildungsrisiko der Wirkstoffe zu verschaffen werden die Fehlbildungsraten, die in einzelnen Studien beobachtet wurden, zitiert. Dabei wurden, falls vorhanden, Metaanalysen und systematische Reviews berücksichtigt. Für Substanzen, für die bisher keine Metaanalyse publiziert worden ist, wurden die Ergebnisse ausgewählter Schwangerschaftsregister zitiert. Bei den aufgeführten Fehlbildungsrisiken ist zu bedenken, dass die verschiedenen Studien heterogene methodische Ansätze haben können (Definition und Klassifizierung von Fehlbildungen, Kontrollgruppen, Dauer des Follow-ups). Das Hintergrundrisiko für große Fehlbildungen liegt bei etwa 2–3%.^bLaut Angaben des Autors, Ergebnis statistisch signifikant im Vergleich zu Frauen ohne Epilepsie.

gleichzeitige Einnahme von Oxcarbazepin und Felbamat mit kombinierten oralen Kontrazeptiva führte zu signifikant erniedrigten Plasmaspiegeln von Ethinylestradiol, Levonorgestrel und Gestoden [28, 29]. Laut Angaben des Herstellers sind für Ethosuximid, Lacosamid, Mesuximid und Pregabalin keine Interaktionen mit hormonalen Kontrazeptiva bekannt [30].

Für Lamotrigin wurde in einer Interaktionsstudie ein Einfluss auf den Plasmaspiegel von Levonorgestrel beobachtet („area under the curve“ [AUC] um 19% gesenkt). Die Ethinylestradiolspiegel waren unverändert. Daneben zeigte sich eine Erhöhung der FSH- (follikelstimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon)-Serum-Spiegel. Es kam jedoch bei keiner der Probandinnen zur Ovulation (Progesteron-Spiegel-Bestimmung; [31]). Diese schwache Interaktion ist wahrscheinlich von geringer klinischer Relevanz. Klinisch bedeutsamer ist ein unter gleichzeitiger Einnahme von Lamotrigin und östrogenhaltigen Kontrazeptiva durch die Induktion der UDP-Glucosyltransferasen angeregter Metabolismus von Lamotrigin. Die beobachteten Serumkonzentrationsabfälle betragen durchschnittlich 50% [26]. Daher muss gegebenenfalls zu Beginn und nach dem Absetzen eines solchen Präparates die Lamotrigin-Dosis angepasst werden.

Dosisanpassung während der Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft kann die Pharmakokinetik von Antiepileptika auf verschie-

denen Ebenen (Absorption, Distribution, Metabolismus und Ausscheidung) beeinflussen [32]. Dies kann mit fortschreitender Schwangerschaft zu sinkenden Plasmakonzentrationen verschiedener Antiepileptika führen. Vor allem bei Lamotrigin und Levetiracetam machen Clearance-Steigerungen eine Dosisanpassung während der Schwangerschaft erforderlich. Für Lamotrigin und Levetiracetam wurde eine Reduktion der Gesamtplasmakonzentration (RG) von über 50% beschrieben [32]. Eine Zunahme der Clearance wurde jedoch auch für Oxcarbazepin (>50%) und in geringerem Ausmaß für Phenytoin (RG 25–50%, die freie nicht an Protein gebundene Wirkstoffkonzentration, die pharmakologisch aktiv ist, nimmt weniger als 25% ab), Phenobarbital (RG 25–50%), Carbamazepin (RG <25%) und Zonisamid (RG 25–50%) beschrieben [32].

Analyse der Fachinformationen

Die Angaben der schweizerischen und deutschen Fachinformationen zum teratogenen Risiko und der Anwendung in der Schwangerschaft sind in **Abb. 1** zusammengefasst.

Indikationen und Kontraindikation

In der Schweiz sind Sultiam und Topiramat (Ospolot® und Topamax®), in Deutschland ist nur Topiramat (Topamax®) in der Schwangerschaft kontraindiziert. Topiramat (Topamax®) ist in beiden Ländern sowohl als Antiepileptikum als auch zur Migräneprophylaxe zugelas-

sen. In der deutschen Fachinformation beschränkt sich die Kontraindikation auf die Migräneprophylaxe. Die schweizerische Fachinformation differenziert nicht nach Anwendungsgebiet.

Teratogenes und fetotoxisches Potenzial, präklinische Daten

Bei 4 schweizerischen und 7 deutschen Präparaten werden die Ergebnisse der tierexperimentellen Studien unter der Rubrik „Schwangerschaft/Stillzeit“ nicht erwähnt. In den schweizerischen Fachinformationen von Phenobarbital (Aphenylbarbit®), Carbamazepin (Tegretol®) und Phenytoin (Phenhydan®) und in der deutschen Fachinformation von Mesuximid (Petinutin®) und Phenytoin (Phenhydan®) fehlen diese Angaben auch unter der Rubrik „präklinische Daten“.

In allen Fachinformationen wird das teratogene Risiko anhand epidemiologischer Daten im Abschnitt „Schwangerschaft/Stillzeit“ diskutiert. Mit Ausnahme von Lamotrigin (Lamictal®) wird jedoch in keinem einzigen Fall eine Quantifizierung des Fehlbildungsrisikos angegeben. Das Risiko einer Anwendung von Zonisamid (Zonegran®) in der Schwangerschaft wird in der schweizerischen Fachinformation vom Hersteller wie folgt beschrieben:

In Tierstudien zeigte Zonisamid teratogene Eigenschaften, und es gibt klare Hinweise, dass ein Risiko für Fehlbildungen des menschlichen Fetus besteht.

Antiepileptika	Aktuelle Datenlage		Fachinfo Fachinfo Rubrik Schwangerschaft											
	Tier-experimentelle Daten	Fehlbildungs-risiko beim Menschen	KI/GA		Angaben zu tier-experimentellen Daten		Angaben zum Fehlbildungsrisiko beim Menschen		Angaben zur Quantifizierung des Fehlbildungsrisikos beim Menschen		Angaben zur Anzahl dokumentierter Schwangerschaften		Differenzierung der Warnhinweise nach Indikationen	
			CH	D	CH	D	CH	D	CH	D	CH	D	CH	D
Barbiturate														
Phenobarbital ¹	▲	↑ ≤ 2 fache	-	-	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	N/A	N/A
Primidon ²	▲	?	-	-	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	N/A	N/A
Carboxamid-Derivate														
Carbamazepin ³	▲	↑ ~ 2 fache	-	-	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	X	X
Oxcarbazepin ⁴	▲	∅ [?]	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	N/A	N/A
Rufinamid ⁵	▲	?	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	N/A	N/A
Fettsäure-Derivate														
Valproinsäure ⁶	▲	↑ 2-4 fache	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	✓	✓
Vigabatrin ⁷	▲	?	-	-	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	N/A	N/A
Hydantoin-Derivate														
Phenytoin ⁸	▲	↑ ≤ 2 fache	-	-	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	✓	X
Succinimid-Derivate														
Ethosuximid ⁹	▲	?	-	-	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	N/A	N/A
Mesuximid ¹⁰	▲	?	-	-	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	N/A	N/A
Andere Antiepileptika														
Felbamat ¹¹	NT	?	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	N/A	N/A
Gabapentin ¹²	▲	∅ [?]	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	X	X
Lacosamid ¹³	NT	?	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	N/A	N/A
Lamotrigin ¹⁴	NT	∅	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	X	X
Levetiracetam ¹⁵	▲	∅ [?]	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	N/A	N/A
Pregabalin ¹⁶	▲	?	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	X	X
Sultiam ¹⁷	▲	?	KI	-	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	N/A	N/A
Topiram ¹⁸	▲	↑ ≤ 2 fache [?]	KI	GA	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	✓	✓
Zonisamid ¹⁹	▲	?	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊖	⊖	N/A	N/A

CH: Schweiz, D: Deutschland; ▲ In tierexperimentellen Studien teratogen, feto- oder embryotoxisch; NT: Im Tierversuch nicht teratogen; ↑ Erhöhung des Fehlbildungsrisikos; ? Die Datenlage ist für eine abschließende Risikoeinschätzung unzureichend; ∅ Bisher ist keine signifikant erhöhtes Fehlbildungsrisiko dokumentiert; KI/GA: Kontraindikation/Gegenanzeigen; - Keine Kontraindikation/Gegenanzeigen; ⊖ Angaben fehlen; ⊕ Der Hersteller macht adäquate Angaben; ⊕ der Hersteller macht falsche Angaben; N/A: Das Präparat hat keine andere Indikation als die Behandlung einer Epilepsie; X nein; ✓ ja; Fertigarzneimittel Schweiz, Deutschland: ¹ Aphenylbarbit®, Luminal®, ² Mysoline®, Mylepsinum®, ³ Tegretol®, Tegretal®, ⁴ beide Trileptal®, ⁵ beide Inovelon®, ⁶ Depakine®, Ergenyl®, ⁷ beide Sabril®, ⁸ beide Phenhydan®, ⁹ Petinimid®, Petnidan®, ¹⁰ beide Petinutin®, ¹¹ beide Taloxa®, ¹² beide Neurontin®, ¹³ beide Vimpat®, ¹⁴ beide Lamictal®, ¹⁵ beide Keppra®, ¹⁶ beide Lyrica®, ¹⁷ beide Ospolot®, ¹⁸ beide Topamax®, ¹⁹ beide Zonegran®

Abb. 1 Zusammenfassung und Vergleich der Angaben bezüglich des teratogenen Risikos und der Anwendung in der Schwangerschaft in den schweizerischen und deutschen Fachinformationen ausgewählter Antiepileptika

In der deutschen Fachinformation wird das Risikopotenzial jedoch anders eingeschätzt:

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Die Angaben in den schweizerischen und deutschen Fachinformationen zu besonderen Aspekten einer Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter sind in **Abb. 2** zusammengefasst.

Interaktionen

Die Angaben der Hersteller in der Rubrik „Interaktionen“ zu Wechselwirkungen mit

hormonalen Kontrazeptiva stimmen bei der Mehrzahl der Präparate mit der aktuellen Datenlage überein. In der schweizerischen Fachinformation von Ethosuximid (Petinimid®) wird jedoch angegeben, dass „die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva herabgesetzt sein kann“, obwohl bisher keine signifikante Wechselwirkung in der Literatur dokumentiert wurde.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Im Abschnitt „Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen“ fehlt ein Verweis auf potenzielle Interaktionen mit hormonalen Kontrazeptiva bei Phenobarbital (Aphenylbarbit®/Luminal®), Primidon (Mysoline®/Mylepsinum®), Phenytoin (Phenhydan®), Gabapentin (Taloxa®) und in der schweizerischen Fachinformation bei Oxcarbazepin (Trileptal®). Obwohl in der Rubrik „Interaktionen“ von Zonisamid

(Zonegran®) die Abwesenheit einer Interaktion mit hormonalen Kontrazeptiva erwähnt wird, schreibt der Hersteller in der deutschen und schweizerischen Fachinformation:

Ärzte, die Patientinnen mit Zonegran® behandeln, sollten nach Möglichkeit sicherstellen, dass geeignete kontrazeptive Maßnahmen verwendet werden, und sollten auf der Basis der individuellen klinischen Situation der Patientin beurteilen, ob orale Kontrazeptiva beziehungsweise die Dosierung der Bestandteile oraler Kontrazeptiva geeignet sind.

Schwangerschaft und Stillzeit

Im Gegensatz zur deutschen Fachinformation von Lamotrigin (Lamictal®) fehlt in der schweizerischen Fachinformation die Diskussion zur Notwendigkeit einer

Antiepileptika	Aktuelle Datenlage: Interaktion mit hormonalen Kontrazeptiva	Fachinformation Interaktionen: Angaben zu Interaktionen mit hormonalen Kontrazeptiva		Fachinformation Warnhinweise: Übereinstimmung der Angaben zu Interaktionen mit hormonalen Kontrazeptiva mit aktueller Datenlage		Aktuelle Datenlage: Veränderung der Pharmakokinetik im Verlauf der Schwangerschaft	Fachinformation Schwangerschaft: Übereinstimmung der Angaben zur einer Wirkungsüberwachung/ Dosisanpassung mit aktueller Datenlage	
		CH	D	CH	D		CH	D
Barbiturate								
Phenobarbital ¹	■	✓	✓	⊗	⊗	■	⊕	⊕
Primidon ²	■	✓	✓	⊗	⊗	■	⊕	⊕
Carboxamid-Derivate								
Carbamazepin ³	■	✓	✓	⊕	⊕	■	⊕	⊕
Oxcarbazepin ⁴	■	✓	✓	⊗	⊕	■	⊕	⊕
Rufinamid ⁵	■	✓	✓	⊕	⊕	?	-	-
Fettsäure-Derivate								
Valproinsäure ⁶	■	✓	✓	✗	✗	■	⊗	⊕
Vigabatrin ⁷	■	-	-	✗	✗	?	-	-
Hydantoin-Derivate								
Phenytoin ⁸	■	✓	✓	⊗	⊗	■	⊕	⊕
Succinimid-Derivate								
Ethosuximid ⁹	■	⊕	-	✗	✗	■?	⊗	⊕
Mesuximid ¹⁰	■	-	-	✗	✗	?	-	-
Andere Antiepileptika								
Felbamät ¹¹	■	✓	✓	⊗	⊗	?	-	-
Gabapentin ¹²	■	✓	✓	✗	✗	■?	-	-
Lacosamid ¹³	■	✓	✓	✗	✗	?	-	-
Lamotrigin ¹⁴	■	✓	✓	⊕	⊕	■	⊗	⊕
Levetiracetam ¹⁵	■	✓	✓	✗	✗	■	⊕	⊕
Pregabalin ¹⁶	■	✓	✓	✗	✗	?	-	-
Sultiam ¹⁷	■	-	-	✗	✗	?	-	-
Topiramät ¹⁸	■	✓	✓	⊕	⊗	■	⊗	⊗
Zonisamid ¹⁹	■	✓	✓	⊕	⊕	■?	⊗	⊗

CH: Schweiz, D: Deutschland; ■ Signifikante Wirkminderung möglich; ■ Wirkung könnte beeinträchtigt sein; ■ Nach aktuellem Kenntnisstand keine Beeinträchtigung der Wirksamkeit; ✓ ja; - der Hersteller macht keine Angaben; ⊗ Angaben fehlen; ⊕ der Hersteller macht adäquate Angaben; ✗ der Hersteller macht keine Angaben und es gibt keine Hinweise auf eine Interaktion; ⊕ der Hersteller macht Angaben, die nicht mit der aktuellen Datenlage in der Literatur übereinstimmen; ? unzureichende Datenlage; Fertigarzneimittel Schweiz, Deutschland: ¹ Aphenylbarbit®, Luminal®, ² Mysoline®, Mylepsinum®, ³ Tegretol®, Tegretal®, ⁴ beide Trileptal®, ⁵ beide Inovelon®, ⁶ Depakine®, Ergenyl®, ⁷ beide Sabril®, ⁸ beide Phenhydant®, ⁹ Petinimid®, Petnidan®, ¹⁰ beide Petinutin®, ¹¹ beide Taloxa®, ¹² beide Neurontin®, ¹³ beide Vimpat®, ¹⁴ beide Lamictal®, ¹⁵ beide Keppra®, ¹⁶ beide Lyrica®, ¹⁷ beide Ospolot®, ¹⁸ beide Topamax®, ¹⁹ beide Zonegran®

Abb. 2 Zusammenfassung und Vergleich der Angaben zu besonderen Aspekten einer Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft in den schweizerischen und deutschen Fachinformationen ausgewählter Antiepileptika

Überwachung der Wirksamkeit der Therapie während der Schwangerschaft mit etwaiger Dosisanpassung.

Diskussion

Die Angaben zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft in den Fachinformationen der verschiedenen Antiepileptika sind heterogen und entsprechen nur selten dem aktuellen Kenntnisstand.

Indikationen und Kontraindikationen

Topiramät (Topamax®) ist das einzige Antiepileptikum, das in beiden Ländern in der Schwangerschaft kontraindiziert ist. Nur in Deutschland beschränkt sich diese Kontraindikation auf die Migräneprophylaxe. Eine Epilepsie und eine schwere psychiatrische Erkrankung können an sich ein Risiko für Mutter und Kind ber-

gen. In diesen Fällen kann die Weiterführung einer wirksamen Therapie mit Antiepileptika bei Kinderwunsch oder in der Schwangerschaft gerechtfertigt sein. Für die Behandlung einer leichten psychiatrischen Erkrankung sowie bei Migräneprophylaxe und chronischen Schmerzzuständen gibt es jedoch in der Regel sicherere Alternativen. Das teratogene Potenzial der Antiepileptika unterscheidet sich deutlich. Da Valproinsäure das größte teratogene Potenzial hat, sollte es falls irgend möglich bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft gemieden werden.

Präsentation der tierexperimentellen und epidemiologischen Daten

Die Angaben in den Fachinformationen zur Anwendung der verschiedenen Antiepileptika in der Schwangerschaft sind häufig unvollständig. Selbst die Ergebnis-

se tierexperimenteller Studien fehlen bei einigen Präparaten gänzlich. Zwar wird ein mögliches teratogenes Risiko in allen Fachinformationen diskutiert, das Fehlbildungsrisiko wird jedoch fast nie quantifiziert. In fast allen Fachinformationen fehlen Angaben zur Anzahl der bisher exponierten und dokumentierten Schwangerschaften. Die Diskrepanz zwischen den Angaben in den Fachinformationen und dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand, kann auch daher rühren, dass diese Dokumente nicht kontinuierlich geändert werden können. Dennoch sollten die zu einer Risikobeurteilung notwendigen und in der Literatur vorhandenen Daten in der Fachinformation erwähnt werden. Weiterhin variieren in einigen Fällen die Angaben des Herstellers eines Präparates stark zwischen den beiden Ländern.

Interaktionen mit hormonalen Kontrazeptiva

Bei Therapie mit Antiepileptika, die zu einer Wirkminderung hormonaler Kontrazeptiva führen können, sollte keine systemische Hormontherapie verschrieben werden. Dies schließt orale Kontrazeptiva mit ein, da selbst die gelegentlich empfohlene Verdopplung der kontrazeptiven Dosis keine Sicherheit garantiert [4]. Eine gestagenfreisetzende Spirale bietet hier eine zu bevorzugende Alternative [4].

Die Angaben zu Interaktionen mit hormonalen Kontrazeptiva in den Fachinformationen sind häufig unvollständig oder irreführend. Verschiedene Studien haben keine signifikanten Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit Zonisamid gezeigt [26]. Im Abschnitt „Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen“ der Fachinformationen von Zonisamid (Zonegran®) wird jedoch eine mögliche Interaktion mit hormonalen Kontrazeptiva suggeriert. Für Ethosuximid ist ebenfalls keine Interaktion mit hormonalen Kontrazeptiva bekannt. In der schweizerischen Fachinformation von Ethosuximid (Petinimid®) wird im Abschnitt „Interaktionen“ dennoch eine mögliche Wirkungseinschränkung hormonaler Kontrazeptiva erwähnt.

Dosisanpassung während der Schwangerschaft

Bei Patientinnen, die mit einem Antiepileptikum behandelt werden, dessen Clearance nachweislich während der Schwangerschaft ansteigt, sollten regelmäßig Plasmakonzentrationsbestimmungen im mütterlichen Blut durchgeführt werden. Dadurch kann die Dosis, falls notwendig, angepasst werden. Die Interpretation dieser Plasmaspiegel kann jedoch zuweilen schwierig sein, insbesondere bei Wirkstoffen mit starker Plasmaproteinbindung (z. B. Phenytoin). Bei Betrachtung der Risiken für das Kind scheint es vernünftig zu sein, ständig die niedrigste wirksame Dosis anzustreben, und wenn möglich die Medikationengaben zu fraktionieren, um Plasmaspiegel so konstant wie möglich zu halten.

Die Notwendigkeit einer regelmäßigen Plasmakonzentrationsbestimmung

im mütterlichen Blut mit etwaiger Dosisanpassung während der Schwangerschaft wird in den meisten Fachinformationen der betroffenen Antiepileptika erwähnt. In der schweizerischen Fachinformation von Lamotrigin (Lamictal®) fehlt die Diskussion bezüglich der Notwendigkeit einer Dosisanpassung jedoch gänzlich.

Limitationen

Es wurden ausschließlich die Fachinformationen der im Text erwähnten Fertigarzneimittel gelesen. Da in Deutschland die Fachinformationen der Generika mit denen des Markenführers nicht zwangsläufig übereinstimmen, sind die Angaben für die deutschen Präparate nur für die genannten Fertigarzneimittel gültig. In der Schweiz müssen die Fachinformationen von Generika jedoch mit denen des Referenzpräparates identisch sein.

Schlussfolgerungen

Die Analyse der deutschen und schweizer Fachinformationen verschiedener Antiepileptika bezüglich der Angaben zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft hat gezeigt, dass diese Informationsquelle medizinischem Fachpersonal bei der Behandlung betroffener Patientinnen nur bedingt nutzen kann. Gründe hierfür sind die zum Teil ungenauen und widersprüchlichen Angaben die sich häufig nicht am aktuellen Kenntnisstand, sondern an haftungsrechtlichen Interessen des Herstellers orientieren. Eine durch die zuständigen Behörden angestoßene Überarbeitung der Arzneimittelfachinformationen, bei der die Hersteller zu einer einheitlicheren Strukturierung, größerer Genauigkeit, klareren Formulierungen und einer regelmäßigen Aktualisierung angehalten werden, scheint notwendig zu sein, damit diese Dokumente von Nutzen sein können.

Fazit für die Praxis

- Die Anwendung von Antiepileptika bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft erfordert spezifische Sachkenntnisse. Dabei spielen verschiedene Aspekte, wie

beispielsweise die Kenntnis relevanter Wechselwirkungen mit hormonalen Kontrazeptiva, des teratogenen Potenzials und des pharmakokinetischen Profils der verschiedenen Wirkstoffe im Laufe der Schwangerschaft, eine wichtige Rolle.

- Die Fachinformationen der in dieser Arbeit untersuchten Antiepileptika geben zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft nur selten den aktuellen Kenntnisstand adäquat wieder.
- Eine regelmäßige Überarbeitung der Fachinformationen bezüglich der Angaben zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft scheint notwendig zu sein.

Korrespondenzadresse

Dr. U. Winterfeld

Division de Pharmacologie Clinique,
Swiss Teratogen Information Service,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
et Université de Lausanne
Rue du Bugnon 17/01/104,
1011 Lausanne
Schweiz
ursula.winterfeld@chuv.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Winterfeld, V. Gotta, L.E. Rothuizen, A. Panchaud, A.O. Rossetti und T. Budlin geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Jaquet A, Winterfeld U, Meyer Y et al (2011) Evaluation of risk perception related to drug use during pregnancy: a Swiss survey. *Reprod Toxicol* 31:255–268
2. Meador K, Reynolds MW, Crean S et al (2008) Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 81:1–13
3. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM et al (2012) Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A* 158A:2071–2090
4. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K et al (2012) Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit, 8. Aufl. Elsevier GmbH, München
5. Briggs G, Freeman R, Sumner J (2011) *Drugs in pregnancy and lactation*, 9. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

6. Reprotox. <http://www.micromedexsolutions.com/>
7. Kaneko S, Battino D, Andermann E et al (1999) Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 33:145–158
8. Morrow J, Russell A, Guthrie E et al (2006) Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:193–198
9. Samren EB, Duijn CM van, Christiaens GC et al (1999) Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 46:739–746
10. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al (2011) Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 10:609–617
11. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V (2003) Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 60:575–579
12. The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry (2012) Registry publishes monotherapy findings: comparative safety of 11 antiepileptic drugs used during pregnancy. <http://www.aed-pregnancyregistry.org/>
13. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G et al (2002) The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 16:9–17
14. Borthen I, Eide MG, Veiby G et al (2009) Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG* 116:1736–1742
15. Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA et al (2011) Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology* 76:1817–1823
16. Mawhinney E, Craig J, Morrow J et al (2013) Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 80:400–405
17. Jentink J, Loane MA, Dolk H et al (2010) Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 362:2185–2193
18. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM et al (2012) Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 207:405 e1–7
19. Hunt S, Russell A, Smithson WH et al (2008) Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK epilepsy and pregnancy register. *Neurology* 71:272–276
20. Jentink J, Dolk H, Loane MA et al (2010) Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 341:c6581
21. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al (2013) Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 12:244–252
22. Scolnik D, Nulman I, Rovet J et al (1994) Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 271:767–770
23. Vanoverloop D, Schnell RR, Harvey EA et al (1992) The effects of prenatal exposure to phenytoin and other anticonvulsants on intellectual function at 4 to 8 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 14:329–335
24. Cummings C, Stewart M, Stevenson M et al (2011) Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 96:643–647
25. Reinisch JM, Sanders SA, Mortensen EL et al (1995) In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA* 274:1518–1525
26. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR (2011) The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 83:16–29
27. Doose DR, Brodie MJ, Wilson EA et al (2003) Topiramate and lamotrigine pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy in epilepsy patients. *Epilepsia* 44:917–922
28. Fattore C, Cipolla G, Gatti G et al (1999) Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 40:783–787
29. Saano V, Glue P, Banfield CR et al (1995) Effects of felbamate on the pharmacokinetics of a low-dose combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 58:523–531
30. Arzneimittelinformationen-Publikationsplattform Swissmedic. <http://www.swissmedicinfo.ch/>
31. Sidhu J, Job S, Singh S et al (2006) The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 61:191–199
32. Sabers A, Tomson T (2009) Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 22:157–161

**F. Block (Hrsg.)
Praxisbuch Neurologische
Pharmakotherapie**

Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 2013, 2. Auflage, 352 S., (ISBN 978-3-642-34725-2), soft, 49,99 EUR



In der 2. Auflage des Kompendiums, das als Begleiter klinischer Neurologen im Stations- und Praxisalltag konzipiert ist, vermitteln sechs Autoren einen soliden Überblick über pharmakologische Therapien in der Neurologie.

Nach einführenden Textabschnitten, in denen Hintergründe neurologischer Erkrankungen rekapituliert werden, werden in dem Buch allgemeine Therapieprinzipien krankheitsbezogen dargestellt. Pharmakologische Wirkstoffe werden aufgelistet, ihre Indikation beschrieben und Nutzenbewertungen präsentiert. Relativ breite Aufmerksamkeit wird den Dosierungen, Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Interaktionen pharmakologischer Wirkstoffe geschenkt. Verfügbare Präparate werden in ihren jeweiligen Darreichungsformen und Dosierungen aufgelistet. Auf besondere Probleme bei der Verschreibung der Wirksubstanzen (etwa Abhängigkeit) wird gesondert hingewiesen. Als Stärke des Buches ist hervorzuheben, dass der klinisch und praktisch tätige Kollege eine kompakte Übersicht über praxisrelevante Gesichtspunkte pharmakologischer Wirkstoffe erhält. Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Wirkprinzipien pharmakologischer Substanzen nur recht oberflächlich präsentiert werden. Eine Bewertung des Evidenzgrads basierend auf den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wäre wünschenswert gewesen.

D. Hermann (Essen)