

Therapiehinweise

Epilepsie



Risiko schwerwiegender kongenitaler Missbildungen unter Antiepileptika

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Eine Therapie von schwangeren Frauen mit Epilepsie mit Valproinsäure, Phenobarbital, Phenytoin oder Carbamazepin erhöht das Risiko kongenitaler Missbildungen. Dies ergab eine prospektive Kohortenstudie mit den Daten des internationalen EURAP-Registers.

Viele Frauen im gebärfähigen Alter mit einer Epilepsie benötigen eine antiepileptische Therapie. Ein besonderes Merkmal der Antiepileptika ist ihr teratogenes Risiko. Das International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP) wurde 1999 etabliert, es erfasst an 1500 Epilepsie-Zentren in 42 Ländern Schwangerschaften bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Konzeption mindestens ein Antiepileptikum einnehmen.

In einer prospektiven Kohortenstudie mit den Daten des EURAP sollten die teratogenen Risiken von acht wichtigen Antiepileptika verglichen werden. Sie umfasste den Zeitraum von Juni 1999 bis Mai 2016. Der Gesundheitsstatus von Mutter und Kind wurde nach jedem Trimester, bei der Geburt und ein Jahr nach der Geburt erfasst. Primärer Endpunkt der Analyse war das Risiko schwerwiegender kongenitaler Missbildungen ein Jahr nach Geburt bei Frauen, die Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenobarbital,

Phenytoin, Topiramamat oder Valproinsäure in der Schwangerschaft eingenommen hatten. Lagen ausreichend Daten vor, wurde auch versucht, eine Dosisabhängigkeit der schwerwiegenden kongenitalen Missbildungen zu berechnen.

Ergebnisse

Von den zwischen Juni 1999 und Mai 2016 erfassten 21 875 Schwangerschaften erfüllten 7555 Schwangerschaften die Einschlusskriterien der Analyse. Die Mütter waren zum

Zeitpunkt der Konzeption im Mittel 30 Jahre alt, 87 % der Patientinnen lebten in Europa. Bei 71 % der Frauen war die Substitution mit Folsäure nicht ausreichend. Das Risiko schwerwiegender kongenitaler Missbildungen ist in **Tabelle 1** zusammengefasst. Bei vier Antiepileptika ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Tagesdosis und einem erhöhtem Missbildungsrisiko. Das Risiko nahm zu bei einer Tagesdosis von Lamotrigin > 325 mg/Tag, von Carbamazepin > 700 mg/Tag, von Valproinsäure > 650 mg/Tag und von Phenobarbital > 80 mg/Tag. Im direkten Vergleich waren nach Valproinsäure und Carbamazepin die Missbildungsraten höher als unter Levetiracetam.

Kommentar

Die EURAP-Studie ist die bisher größte Studie, die prospektiv das Risiko schwerwiegender kongenitaler Missbildungen bei acht verschiedenen Antiepileptika untersucht hat. Dabei zeigte sich, dass Oxcarbazepin, Levetiracetam und Lamotrigin ein Missbildungsrisiko haben, wie es auch ohne die Einnahme von Antiepileptika zu erwarten ist. Das höchste Missbildungsrisiko besteht für Val-

Tab. 1. Risiko schwerwiegender kongenitaler Missbildungen bei Behandlung von schwangeren Frauen mit Antiepileptika [mod. nach Tomson et al.]

Antiepileptikum	Missbildungen/Schwangere [n]	Prävalenz [%]
Valproinsäure	142/1381	10,3
Phenobarbital	19/294	6,5
Phenytoin	8/125	6,4
Carbamazepin	107/1957	5,5
Topiramamat	6/152	3,9
Oxcarbazepin	10/333	3,0
Lamotrigin	74/2514	2,9
Levetiracetam	17/599	2,8

proinsäure, ein hohes für Phenobarbital, Carbamazepin und Phenytoin. Diese Daten sind für die Beratung von Patientinnen mit Epilepsie, die schwanger werden, außerordentlich wichtig. Im Einzelfall muss die antiepileptische Therapie umgesetzt werden bzw. es muss kritisch überprüft werden, ob eine antiepileptische Therapie noch notwendig ist. Das EURAP-Register erlaubt mit dieser

Auswertung keine Aussage darüber, wie das Risiko schwerwiegender kongenitaler Missbildungen bei der Kombination von Antiepileptika ist. Für die Beratung von Schwangeren ist aber nicht nur wichtig, dass Valproinsäure das Missbildungsrisiko erhöht, sondern dass auch Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft Valproinsäure einnehmen, sich später schlechter intellektuell

entwickeln als Kinder, deren Mütter mit anderen Antiepileptika behandelt wurden oder die keine antiepileptische Therapie benötigten.

Quelle

Tomson T, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018;17:530–8.

Neonatales Abstinenzsyndrom

Methadon oder Morphin: Welches Opioid ist effizienter?

Dr. Miriam Sonnet, Rheinstetten

Säuglinge, die schon im Mutterleib mit Opioiden in Berührung gekommen sind, haben ein erhöhtes Risiko, ein neonatales Abstinenzsyndrom zu entwickeln. Eine einheitliche Behandlungsstrategie fehlt bisher. Meist kommen Opioiden zur Entwöhnung der Neugeborenen zum Einsatz. Ob dabei Morphin oder Methadon effizienter ist, wurde jetzt in einer multizentrischen Studie untersucht.

Schwangere Frauen sind teilweise, aufgrund von Schmerzen, auf Opioiden angewiesen. Aber auch der Missbrauch der Medikamente in der Schwangerschaft ist keine Seltenheit [1]. Mehr als die Hälfte der Neugeborenen entwickelt daraufhin eine Abhängigkeit und leidet unter einem neonatalen Abstinenzsyndrom (NAS), das unter anderem mit einer Dysfunktion des Nervensystems einhergeht. Für die Therapie des NAS gibt es bisher keinen Standard. Experten empfehlen zwar die Behandlung mit Opioiden, wie Morphin und Methadon, umfangreiche Daten zur Effizienz und Sicherheit fehlen allerdings bis heute. Auch bei der empfohlenen Dosierung gibt es Unterschiede. Manche Ärzte bestimmen die Konzentration des

Opioids auf Grundlage des Körpergewichts, andere wiederum wählen die Dosierung anhand der Schwere der Symptome. Hier dient oft der „Finnegan Score“ (FS) als Grundlage. In einer neuen randomisierten doppelblinden Studie wurden Sicherheit und Effizienz der beiden Opioiden Methadon und Morphin bei der Therapie des NAS untersucht.

Dosisbestimmung mittels FS

Insgesamt 183 Mütter, die während der Schwangerschaft Opioiden eingenommen hatten, gaben die Einwilligung für ihre Neugeborenen, um an der Studie teilzunehmen. Davon benötigen 117 Kinder eine Therapie. Sie wurden 1 : 1 zu Methadon oder Morphin randomisiert (Tab. 1). Bei der Bestimmung der Dosierung

richteten sich die Autoren nach der Schwere der Symptome gemäß FS. Die Säuglinge bekamen Methadon, alternierend mit einem Placebo alle vier Stunden oder Morphin alle vier Stunden. Alle vier Stunden wurde der FS bestimmt. Die Startdosierung wurde je nach FS angepasst. Wenn sich der Score trotz Maximaldosis nicht verringerte, bekamen die Säuglinge zusätzlich Phenobarbital (20 mg/kg Loading, gefolgt von 1 bis 5 mg/kg täglich). Es gab insgesamt 13 Nebenwirkungen, darunter eine flache Atmung, Bradykardie, Sauerstoffentsättigung, Lethargie, schlechte Nahrungsaufnahme, Hypothermie und Emesis. Sie kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor. Ein Säugling aus der Methadon-Gruppe bekam eine schwerwiegende Nebenwirkung mit Apnoe, Lethargie und Hypothermie, die in der Neugeborenen-Intensivstation behandelt werden musste. Die Medikamentendosierung wurde entsprechend der Nebenwirkungen angepasst und alle Säuglinge konnten die Studie fortsetzen. In der Methadon-Gruppe gab es mehr Mütter, die fünf oder mehr Zigaretten pro Tag rauchten. Auch die Anzahl der Säuglinge, die initial in der Neugeborenenstation behandelt worden waren, war in der Methadon-Gruppe höher. Alle anderen demographischen Daten und Risikofaktoren