

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Pharmakokinetik und Anfallskontrolle
von Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin
bei schwangeren Epilepsiepatientinnen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Verena Gaus

aus Bielefeld

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. B. Schmitz
 2. Prof. Dr. med. B. J. Steinhoff
 3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Grosse

Datum der Promotion: 01.02.2013

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	5
1.1 Epilepsie und Schwangerschaft – historischer Überblick	5
1.2 Definition und Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Anfälle	9
1.3 Epidemiologie der Epilepsien	10
1.4 Antikonvulsive Behandlung	11
1.4.1 Valproat.....	11
1.4.2 Carbamazepin.....	12
1.4.3 Lamotrigin.....	13
1.5 Epilepsie und Schwangerschaft	14
1.5.1 Fertilität.....	14
1.5.2 Epidemiologie von Epilepsie und Schwangerschaft.....	15
1.5.3 Epileptische Anfälle in der Schwangerschaft.....	15
1.6 Antikonvulsive Therapie in der Schwangerschaft	16
1.6.1 Teratogenität und Entwicklungsverzögerungen.....	17
1.6.2 Pharmakokinetik.....	20
1.6.3 Anfallskontrolle.....	23
1.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	25
2. PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODDIK	27
2.1 EURAP – International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy	27
2.2 Zusatzevaluation	29
2.2.1 Therapieänderungen.....	29
2.2.2 Pharmakokinetik.....	29
2.2.3 Anfallsfrequenz.....	30
2.3 Patientenkollektiv	30
2.4 Statistische Methoden	31
3. ERGEBNISSE	32
3.1 Stichprobenbeschreibung	32
3.2 Anfallskontrolle	33
3.3 Konversion und Dosisänderung der antikonvulsiven Therapie	40
3.4 Pharmakokinetik der Antikonvulsiva	44

4. DISKUSSION	52
4.1 Interpretation der Ergebnisse	53
4.1.1 Verteilung der Stichprobe.....	53
4.1.2 Anfallskontrolle.....	54
4.1.3 Änderungen der Dosierung.....	56
4.1.4 Pharmakokinetik.....	59
4.2 Methodische Stärken und Schwächen	61
4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick	66
5. ZUSAMMENFASSUNG	67
6. LITERATURVERZEICHNIS	69
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	86
8. PUBLIKATIONEN	88
9. ANHANG	90
EURAP-Fragebogen A-E.....	90
Zusatzfragebogen.....	104
Danksagung.....	106
Curriculum Vitae.....	107
Eidesstattliche Erklärung.....	108

1. EINLEITUNG

1.1 Epilepsie und Schwangerschaft – historischer Überblick

Eine der ältesten schriftlichen Erwähnungen der Epilepsie, genannt *bênu*, findet sich im Codex Hammurabi aus dem Zweistromland im 17. Jhdt. v. Chr. Diese Gesetzessammlung spricht dem Käufer eines Sklaven, der innerhalb eines Monats nach Erwerb von der *bênu*-Krankheit befallen wird, ein Umtauschrecht zu [Schneble 1987a]. Umfangreiche und detaillierte Beschreibungen verschiedener Anfallsformen in alt-ägyptischen Hieroglyphen- (Papyrus Ebers, ca. 1650-1570 v. Chr.) und babylonischen Keilschrifttexten („Sakikku“ („alle Krankheiten“) um 1050 v. Chr.) lassen auf präzise anfallssemiologische Kenntnisse der Autoren schließen [Schneble 2003; Wilson und Reynolds 1990]. Ätiologisch wurde die Epilepsie jedoch eindeutig bestimmten Dämonen und bösen Geistern zugeordnet, die als Strafe der Götter die Erkrankten anfielen. Entsprechend standen die drei Behandlungsformen Gebet, Opfer und Magie im Sinne eines Exorzismus zur Verfügung [Wilson und Reynolds 1990]. In der vor-hippokratischen Antike wurde die Epilepsie aufgrund des göttlich-dämonischen Krankheitskonzeptes u.a. als „Morbus sacer“ („heilige Krankheit“) bezeichnet. Unter der Vorstellung Sexualtrieb und Geschlechtsverkehr seien schädlich für Epilepsiepatienten waren in der Spätantike auch Kastrationen Teil des therapeutischen Spektrums [Heintel 1975]. Hippokrates (ca. 460-370 v. Chr.) und seine Schüler distanzieren sich in dem Kapitel „Über die Heilige Krankheit“ des Corpus Hippocraticum von den vor-hippokratischen Ansichten zur Ätiologie der Epilepsien und schreiben diese dem Aberglauben zu. Erstmals wurde hier von einer „natürlichen Ursache“ der Erkrankung ausgegangen, die man als Folge embryonaler Abflussstörungen des Phlegma vom Gehirn interpretierte [Grensemann 1968]. Im Sinne der hippokratischen Humoralpathologie galt daher auch eine gute Menstruation als anfallsprophylaktisch. Aretaios von Kappadokien, der wahrscheinlich im 1. Jahrhundert n. Chr. lebte, ging davon aus, dass ein Stau des *Pneuma* im gesamten Organismus eine Epilepsie zur Folge habe. Aretaios beschrieb erstmals das klinische Korrelat der fotoparoxysmalen Reaktion, in dem er beobachtete, dass der visuelle Reiz eines fließendes Gewässers oder eines kreisenden Rades Anfälle auslösen kann [Schneble 1987b]. Therapeutisch schrieb Aretaios diätetischen Maßnahmen und einer geregelten Lebensführung, v.a. einem gezügelten Sexualleben, eine große Bedeutung zu. Galenos von Pergamon (129-201 n. Chr.) war Anhänger der hippokratischen Humoralpathologie und war

ebenfalls davon überzeugt, dass dem Gehirn als „Fürst der Eingeweide“ eine zentrale Rolle in der Genese epileptischer Anfälle zukomme. Galen führte den Begriff „Aura“ in die medizinische Literatur ein, wobei dieser im ursprünglichen Verständnis zur Beschreibung eines Anfallsmarches herangezogen wurde [Schneble 2003]. Die Krankheitskonzepte des Mittelalters entfernten sich erneut von den naturalistischen Ansätzen und mystisch-dämonische Auffassungen gewannen erneut an Bedeutung. Der Epilepsiepatient galt als besessen und der Exorzismus als geeignete Behandlung. Auch Paracelsus (1493-1541) setzte sich in der Renaissance von der Viersäftelehre Galens ab und vertrat eher ein metaphysisches Konzept zur Ätiopathogenese der Epilepsie („Morbus astralis“). Er war der Auffassung, dass der epileptische Anfall im Mikrokosmos Mensch im Zusammenhang zu den Vorgängen im Makrokosmos Natur und Gestirne stehe. Als weitere Ursachen vermutete Paracelsus u.a. „Schwäche des Spermas“ und Störungen der Schwangerschaft [Schneble 1987b]. Im 17. Jhdt. beschrieb Thomas Willis (1621-1675) im Zuge der neuen Chiemetrie mit seiner Explosionstheorie eine andere Sicht auf die Epilepsie. Der epileptische Anfall war seiner Ansicht nach Ausdruck einer Explosion des *Spiritus animalis* mit über den Blutstrom ins Gehirn gelangten nitro-sulphurischen Elementarteilchen [Schneble 2003].

Im Zeitalter der anbrechenden europäischen Aufklärung wurden im 18. Jhdt. mit einem naturwissenschaftlichen Ansatz die Fundamente der modernen Epileptologie begründet. Prägend war hier der schweizer Arzt S.A.D. Tissot (1728-1797), der in seinem Standardwerk „Traité de l'épilepsie“ (1770) erstmals eine moderne Klassifikation der Epilepsien und Anfallssymptomatologien vorstellte. Als Goldstandard der antikonvulsiven Therapie galt für Tissot Baldrian, bei ausbleibender Wirkung ging er davon aus, dass „das Übel unheilbar sei“ [Schneble 2003]. Tissot sah zudem eine vielversprechende Therapiemöglichkeit von Epilepsiepatientinnen in der Ehe, sofern die Erkrankung im Sinne einer *Epilepsia uterina* auf eine Dysmenorrhoe zurückgeführt werden konnte [Nerlinger 1889].

Im viktorianischen England wurde die Menstruation als schädlich für das weibliche Gehirn erachtet. Darüberhinaus herrschte die Ansicht, dass Masturbation die Ursache körperlicher und seelischer Erkrankungen von Frauen der Mittel- und Oberschicht sei. Der Gynäkologe Isaac Baker Brown (1811–1873) führte die Klitoridektomie als Therapie ein und wandte diese auch in vielen Fällen bei Epilepsiepatientinnen an [Black 1997]. Mitte des 19. Jhdt. wurde die Eklampsie als eigene Krankheitsentität abgegrenzt, die zuvor als akute Epilepsie eingestuft worden war. Theodore Herpin (1799-1865) wertete

die Ehelosigkeit von Frauen als Prädispositionsfaktor für eine spätere Epilepsie. Er wandte sich jedoch gegen die Auffassung einer Heilungsmöglichkeit der Epilepsie durch Schwangerschaft und fand es vielmehr wünschenswert, dass Epilepsiepatientinnen „die Krankheit in ihrer Nachkommenschaft nicht verbreiten“. Tyler Smith beobachtete, dass epileptische Anfälle in der Schwangerschaft seltener seien und führte dies auf die Pause der „ovaro-uterinen Erregung bei der Menstruation“ zurück. Andere Autoren (Velpaeu, Delasiauve, Nothnagel) berichteten eine Abhängigkeit der Anfallsfrequenz in der Schwangerschaft vom Geschlecht des Kindes, wobei Uneinigkeit darüber bestand, welches Kindsgeschlecht als pro- bzw. antikonvulsiv angesehen werden sollte [Nerlinger 1889; Tyler Smith 1850].

Charles Locock (1799-1875) setzte Brom in der Mitte des 19. Jhdt. erstmals zur Behandlung von Frauen mit „hysterischer Epilepsie“ ein. Den Behandlungserfolg führte er allerdings v. a. auf die anaphrodisierende Wirkung des Broms zurück [Locock 1857]. Das eigentliche antikonvulsive Potential der Bromide wurde schließlich durch E.H Sieveking (1816-1904) und S. Wilks (1824-1911) untersucht und dokumentiert [Wilks 1861].

In seiner epochalen Arbeit „A study of convulsions“ (1870) beschrieb John Hughlings Jackson (1835-1922) erstmals seine Hypothese, dass plötzliche exzessive kortikale Entladungen epileptischen Anfällen zugrunde liegen [Jackson 1870]. Die Epileptologie wurde durch die differenzierten Beobachtungen und Erkenntnisse bedeutender Persönlichkeiten zu dieser Zeit maßgeblich vorangetrieben (W. J. West (1794-1848), A. J. Koževnikov (1836-1902), W. R. Gowers (1845-1915), W. G. Lennox (1884-1960)) – wenngleich Gowers es „im Interesse des Individuums, der Familie und der Rasse“ ratsam fand, „die Ehe Epileptischer soweit als möglich abzuraten“ [Nerlinger 1889]. Auch Nerlinger kam nach den Untersuchungen zu seiner Dissertation „Über die Epilepsie und das Fortpflanzungsgeschäft des Weibes in ihren gegenseitigen Beziehungen“ zu dem Schluss, genug Beweise erbracht zu haben, dass „das Eheverbot nur Vorteile für die epileptische Frau in sich schließt“, u. a. da „im Anschluss an die abgelaufene Schwangerschaft [...] Geistesstörung und dauernde Verschlimmerung des Leidens“ eintreten könne. Darüberhinaus diskutierte er Methoden wie „Praeventivcoitus, künstlichen Abort und Sterilisierung“, um „die epileptische Frau vor den verhängnisvollen Folgen einer Schwangerschaft und Niederkunft zu bewahren“ [Nerlinger 1889].

Über fünfzig Jahre nach Entdeckung des antikonvulsiven Effektes von Brom wurden 1912 Phenobarbital und nach weiteren dreißig Jahren 1943 Phenytoin in die Epilepsitherapie eingeführt [Biltz 1908; Hauptmann 1912; Merritt und Putnam 1938]. Ein Meilenstein im pathophysiologischen Verständnis epileptischer Anfälle und schließlich in der Diagnostik der Epilepsien stellt die Entdeckung des EEG (1929) durch Hans Berger (1873-1941) dar [Berger 1929].

Das „Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses“, das am 01.01.1934 in Kraft trat, legalisierte und legitimierte Zwangssterilisationen und -schwangerschaftsabbrüche von Epilepsiepatienten mit „erblicher Fallsucht“ in Deutschland zur Zeit des Nationalsozialismus [RGI 1933]. 1939 wurde mit der systematischen Erfassung aller in Heil- und Pflegeanstalten lebenden Menschen begonnen, zu denen auch viele Epilepsiepatienten zählten. Ebenfalls 1939 erließ Hitler eine Ermächtigung, die den Verantwortlichen Handlungsfreiheit in der Gewährung eines „Gnadentodes“ zugestand, wovon bis 1945 im Rahmen der „T4-Aktion“ vielfach Gebrauch gemacht wurde [Schneble 2003].

Unter dem Eindruck der Thalidomid-Affäre widmeten sich Janz und Fuchs in ihrer gleichnamigen Arbeit der Frage „Sind antiepileptische Medikamente während der Schwangerschaft schädlich?“ und stellten bereits 1964 fest „die Frage duldet keinen Aufschub“ [JANZ und FUCHS 1964]. Jedoch erst seit Ende der 90er Jahre wird dieses Problem mit der Etablierung internationaler Schwangerschaftsregister systematisch erforscht.

1.2 Definition und Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Anfälle

Die internationale Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE) und das Internationale Büro für Epilepsie (International Bureau for Epilepsy, IBE) haben 2005 einen aktualisierten Vorschlag zur Definition von epileptischen Anfällen und Epilepsien erarbeitet. Demnach wird der epileptische Anfall als transientes Auftreten von Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronisierten neuronalen Aktivität im Gehirn definiert.

Die Epilepsie stellt keine einheitliche Entität dar, sondern ist vielmehr eine heterogene Gruppe vielfältiger Erkrankungen, die durch eine „dauerhafte Neigung zur Entwicklung epileptischer Anfälle“ gekennzeichnet sind. Bedingungen für die Definition sind das Auftreten mindestens eines epileptischen Anfalls sowie eine dauerhafte cerebrale Veränderung, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit weiterer Anfälle einhergeht und mit neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Störungen assoziiert ist [Fisher et al. 2005].

Die aktuellen und in dieser Arbeit angewandten Klassifikationen der epileptischen Anfälle und Epilepsien basieren auf der in den achtziger Jahren von der ILAE etablierten standardisierten Terminologie und Klassifikation [ILAE 1981; ILAE 1989] sowie deren Revisionen [Berg et al. 2010; Engel, Jr. 2001; Engel, Jr. 2006]. Epileptische Anfälle werden nach ihrem Anfallsursprung in drei Hauptgruppen eingeteilt: 1.) Generalisierte Anfälle, diese umfassen generalisierte tonisch-klonische Anfälle in jeglicher Kombination, Absencen mit deren Subtypen, myoklonische Anfälle mit deren Subtypen, klonische Anfälle, tonische Anfälle und atonische Anfälle, 2.) Fokale Anfälle und 3.) Anfälle unbekanntes Ursprungs. Anhand der Ätiologie werden die Epilepsien als idiopathisch, symptomatisch und kryptogen im Sinne von „wahrscheinlich symptomatisch“ unterteilt. Darüber hinaus werden definierte, zumeist generalisierte, elektroklinische Epilepsiesyndrome unterschieden, von denen im Erwachsenenalter v.a. die Epilepsie mit ausschliesslich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die juvenile myoklonische Epilepsie (JME, syn. Janz-Syndrom), die juvenile und die kindliche Absencen-Epilepsie (JAE bzw. CAE) relevant sind [Berg et al. 2010].

Die Klassifikationssysteme der Epilepsien und epileptischen Anfälle sind jedoch weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen und künftiger Revisionen, die v. a. durch die raschen Fortschritte in der klinischen und experimentellen epileptologischen Forschung vorangetrieben werden.

1.3 Epidemiologie der Epilepsien

Die Inzidenzrate der Epilepsie in allen Altersgruppen variiert in populationsbasierten europäischen Studien von 43 bis 47 pro 100.000 Personenjahre (Pj.) [Joensen 1986; Loiseau et al. 1990; Olafsson et al. 1996]. Die altersspezifische Inzidenzrate ist im ersten Lebensjahr mit bis zu 256 pro 100.000 Pj. am höchsten, fällt im Verlauf der Kindheit stetig ab und erreicht ein Minimum im mittleren Erwachsenenalter im 20.-39. Lebensjahr mit 11 pro 100.000 Pj. Ab dem 60. Lebensjahr kommt es erneut zu einem deutlichen Anstieg der Neuerkrankungsrate auf 122 pro 100.000 Pj. jenseits des 70. Lj. Die kumulative Inzidenz der Epilepsie ist 1% bis zum 15. Lj, 1,9% bis zum 55. Lj, 3,6% bis zum 75. Lj. und 4,5% bis zum 85. Lj.. Entsprechend erkrankt ca. jeder 25. im Lauf seines Lebens an einer Epilepsie [Olafsson et al. 1996]. Die kumulative Inzidenz, einen singulären epileptischen Anfall bis zum 85. Lj. zu erleiden beträgt 5,8% [Forsgren et al. 1996]. Die Prävalenz einer aktiven Epilepsie liegt in Europa in populationsbasierten Studien zwischen 3,9 und 7,8 pro 1.000 Einwohner [Beghi et al. 1991; Joensen 1986; Olafsson und Hauser 1999a]. In drei prospektiven populationsbasierten Studien fand sich bei 39-46% der Patienten eine symptomatische Genese der epileptischen Anfälle. Diese waren am häufigsten auf vaskuläre Erkrankungen (21%), Neoplasien (7%), degenerative Erkrankungen (2-5%), Infektionen (2%) und Traumata (2%) zurückzuführen [Forsgren et al. 1996; Sander et al. 1990; Sidenvall et al. 1993]. Der Anteil von Erwachsenen mit einer aktiven Epilepsie, die im vorherigen Jahr anfallsfrei waren, lag bei 31-36%. Bei ca. 32% der Patienten traten 1-11 Anfälle pro Jahr und bei ca. 13% der Patienten 12-51 Anfälle pro Jahr auf. Eine Anfallsfrequenz von mehr als einem Anfall pro Woche hatten ca. 11% der Epilepsiekranken [Forsgren 1992; Olafsson und Hauser 1999b]. Die Mortalität von Epilepsiepatienten zeigte sich in einer populationsbasierten Langzeit-Verlaufsstudie in allen Altersgruppen mit einer standardisierten Mortalitätsrate (SMR) von 2,55 erhöht [Neligan et al. 2011].

Eine positive Familienanamnese für Epilepsien bei erstgradig Verwandten von Epilepsiepatienten fand sich in 2,6%. Das Risiko für Nachkommen von Epilepsiepatienten, ebenfalls an einer Epilepsie zu erkranken, lag bezogen auf alle Epilepsieformen bei 1,9%. Der höchste Anteil fand sich mit 6,3% bei idiopathischen Epilepsien [Bianchi et al. 2003].

1.4 Antikonvulsive Behandlung

Antikonvulsiva zählen mit einer Prävalenz von 1,1% zu den häufigsten verordneten ZNS-wirksamen Medikamenten [Rochat et al. 2001]. Die Therapie von Epilepsiepatienten besteht primär aus pharmakologischer antikonvulsiver Behandlung. Seit der Einführung der sog. „neuen“ Antikonvulsiva ab Anfang der 90er Jahre hat sich das Präparatespektrum deutlich erweitert.

In einer schottischen Longitudinal-Studie an 780 Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie und antikonvulsiver Behandlung waren 64% der Patienten mindestens 12 Monate anfallsfrei. Nach einem Follow-up Zeitraum von 2 bis 21 Jahren erreichten 59% Anfallsremission, bei 35% konnte keine adäquate Anfallskontrolle erreicht werden [Mohanraj und Brodie 2006].

Nur sehr wenigen der pharmakoresistenten Patienten sind aufgrund der engen Indikationsstellung invasivere Therapieverfahren wie die Epilepsiechirurgie, Vagus-Nerv-Stimulation oder Tiefe Hirnstimulation vorbehalten, die zumeist ergänzend zur Pharmakotherapie angewandt werden.

1.4.1 Valproat (VPA)

Valproat zeichnet sich durch ein sehr breites Wirkspektrum aus, das wahrscheinlich auf multiple Wirkmechanismen zurückzuführen ist [Löscher 2002]. Es inhibiert u. a. Natriumströme an spannungsaktivierten Natriumkanälen [van den Berg et al. 1993; Zona und Avoli 1990]. Darüberhinaus führt Valproat zu einer moderaten Reduktion der Kalziumströme über T-Typ-Kalziumkanäle [Kelly et al. 1990], inhibiert GABA-Metabolisierung und –Reuptake und potenziert die GABA-Response in hohen Konzentrationen [Löscher 1981; Rho und Sankar 1999; Rogawski und Porter 1990].

Die orale Bioverfügbarkeit von Valporat ist nahezu vollständig, maximale Plasmakonzentrationen werden je nach Darreichungsform nach 1-2h (reguläre Tabletten) bzw. 10-12h (Retard-Tabletten) erreicht [Perucca 2002]. Darüber hinaus liegt eine Formulierung zur i.v.-Gabe vor. Die Serumproteinbindung beträgt 90% und nimmt mit zunehmender Valproatserumkonzentration ab. Valproat wird hauptsächlich hepatisch über Glukuronidierung (ca. 40%), β -Oxidation (ca. 30%) und andere Abbauege fast vollständig metabolisiert. [Patsalos et al. 2008; Perucca 2005]. Die Eliminationshalbwertszeit in Monotherapie liegt bei 11-20h und nimmt bei enzyminduzierender Komedikation ab [Bowdle et al. 1980].

Valproat ist in Deutschland in der Epilepsiebehandlung Erwachsener zur Mono- und Zusatztherapie von generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sowie von fokalen und sekundär generalisierten Anfällen in einer Tageshöchstdosis von 2100mg zugelassen. Des Weiteren besteht eine Zulassung zur Behandlung des Status epilepticus für die i.v.-Formulierung [Fachinformation]. In der offenen randomisierten kontrollierten SANAD-Studie (SANAD = Standard And New Antiepileptic Drugs) erwies sich Valproat im Vergleich zu Lamotrigin wirksamer in der Behandlung von Epilepsiepatienten mit neu diagnostizierten generalisierten und unklassifizierten Epilepsien. In der Subgruppe der idiopathischen generalisierten Epilepsien war Valproat wirksamer als Lamotrigin und Topiramate. Zudem war die Verträglichkeit von Valproat besser als die von Topiramate [Marson et al. 2007b].

1.4.2 Carbamazepin (CBZ)

Der primäre antikonvulsive Wirkmechanismus von Carbamazepin basiert auf der Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle mit Limitierung hochfrequenter neuronaler Entladungen, wie sie typischerweise im epileptischen Anfall auftreten, ohne dabei einen relevanten Einfluss auf physiologische Entladungsmuster auszuüben [Lang et al. 1993; Meldrum 1996; Willow et al. 1984]. Ein weiterer Effekt ist die Blockade des L-Typ-Kalziumkanals. Dieser Ansatzpunkt trägt möglicherweise zur prokonvulsiven Wirkung auf Absencen bei [van Luijckelaar et al. 2000].

Die Resorption von Carbamazepin nach oraler Gabe ist verhältnismäßig langsam und abhängig von der Darreichungsform. Maximale Plasmakonzentrationen (T_{max}) werden zwischen 1-9h erreicht [Chan et al. 1985; Maas et al. 1987; Patsalos 1990]. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 75-85%. Carbamazepin wird zu 70-80% an Plasmaproteine, v.a. Albumin und α -AGP, gebunden. Weniger als 2% der oralen Dosierung werden unverändert renal ausgeschieden. Der überwiegende Anteil wird hepatisch im Cytochrom P450-System (v.a. CYP3A4) zunächst zu dem pharmakologisch aktiven Carbamazepin-10,11-epoxid und weiter zu inaktivem Carbamazepin-10,11hydroxid metabolisiert. Der enzymatische Abbau unterliegt Autoinduktionsmechanismen, so dass die Clearance in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auf das dreifache ansteigen kann [Bertilsson et al. 1980; Bertilsson et al. 1986; Kudriakova et al. 1992]. Die Eliminationshalbwertszeit in Dauertherapie beim Erwachsenen liegt bei 8-20h [Graves et al. 1998].

Die Zulassung zur Behandlung von epileptischen Anfällen umfasst die Mono- und Zusatztherapie einfach-fokaler und komplex-fokaler Anfälle sowie generalisierter tonisch-klonischer Anfälle, insbesondere fokaler Genese bis zu einer Maximaldosis von 1600mg/d [Fachinformation]. In der SANAD-Studie zur antikonvulsiven Therapie fokaler Epilepsien war Carbamazepin das wirksamste der untersuchten Präparate. Die bessere Wirksamkeit war jedoch nur im Vgl. zu Gabapentin signifikant und erreichte gegenüber Lamotrigin, Topiramate und Oxcarbazepin kein Signifikanzniveau. Im Hinblick auf Verträglichkeit war Carbamazepin, Lamotrigin, Gabapentin und Oxcarbazepin unterlegen [Marson et al. 2007a].

1.4.3 Lamotrigin (LTG)

Lamotrigin blockiert spannungsaktivierte Natriumkanäle [Lang et al. 1993]. Des Weiteren interagiert es mit N- und P-Typ spannungsabhängigen Kalziumkanälen und moduliert so die Neurotransmitterfreisetzung [Stefani et al. 1996; Stefani et al. 1997]. Entgegen initialer Annahme zeigt Lamotrigin keinen relevanten folatantagonistischen Effekt [Hommes und Obbens 1972; Reynolds et al. 1966; Rogawski und Porter 1990; Sander und Patsalos 1992].

Lamotrigin wird rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert mit maximalem Plasmaspiegel (T_{max}) nach 1-3h. Der proteingebundene Anteil beträgt 55%. Die Steady-state Serumkonzentration zeigt eine lineare Dosisabhängigkeit [Bartoli et al. 1997; Morris et al. 1998]. Lamotrigin wird hepatisch durch Glukuronidierung metabolisiert. Nach wiederholter Einnahme zeigt sich ein Autoinduktionsphänomen mit Abfall der Serumkonzentration um ca. 17% [Hussein und Posner 1997]. In Monotherapie liegt die Halbwertszeit bei 15-35h, in Kombination mit einem enzyminduzierenden Medikament ist sie mit 8-20h deutlich verkürzt und bei Komedikation mit Valproat relevant verlängert (ca. 60h) [Biton 2006; Rambeck und Wolf 1993]. Auch in Kombination mit oralen Kontrazeptiva treten pharmakokinetische Interaktionen auf, die zu einem relevanten Abfall der Lamotriginserumkonzentration führen können [Christensen et al. 2007; Sabers et al. 2003].

Das Wirkspektrum von Lamotrigin in der Epilepsitherapie ist breit und umfasst fokale Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung sowie diverse generalisierte Anfallsformen [Perucca 2005]. In Deutschland ist es zur Mono- und Zusatzbehandlung von fokalen und generalisierten Anfällen sowie in der Zusatzbehandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms in einer Tageshöchstdosis von 400mg zugelassen

[Fachinformation]. In der Behandlung fokaler Epilepsien zeigte Lamotrigin keine signifikant schlechtere Wirksamkeit als das bisherige Medikament der ersten Wahl Carbamazepin. Da die Verträglichkeit von Lamotrigin jedoch besser war als die von Carbamazepin, wurde die klinische Effektivität von Lamotrigin insgesamt als besser eingestuft [Marson et al. 2007a]. Zur antikonvulsiven Behandlung von generalisierten und unklassifizierten Epilepsien erwiesen sich Valproat und Topiramamat wirksamer als Lamotrigin. Die Verträglichkeit von Lamotrigin war jedoch am günstigsten. In der Zusammenschau wurde Lamotrigin aufgrund der klinischen Effektivität als Mittel der zweiten Wahl zur Behandlung generalisierter Epilepsien eingestuft [Marson et al. 2007b]. Eine Verschlechterung der Anfallsituation bei Patienten mit SMEI (severe myoclonic epilepsy of infancy, syn. Dravet-Syndrom) wurde unter Lamotrigintherapie beschrieben [Guerrini et al. 1998]. Einige Autoren berichten ebenso eine Verschlechterung der myoklonischen Anfälle unter Lamotrigintherapie bei Patienten mit einer JME in 5-14% der Fälle [Morris et al. 2004; Prasad et al. 2003].

1.5 Epilepsie und Schwangerschaft

1.5.1 Fertilität

Die Geburtenrate epilepsiekranker Frauen ist im Vgl. zur Normalbevölkerung signifikant vermindert [Artama et al. 2004; Wallace et al. 1998]. Die Gründe hierfür sind vielfältig: So heiraten Epilepsiepatienten seltener als die Normalbevölkerung. Die ebenfalls verminderte Geburtenrate unter verheirateten Epilepsiepatienten weist neben psychosozialen Aspekten allerdings auch auf biologische und pharmakologische Ursachen hin [Dansky et al. 1980; Schupf und Ottman 1996]. So fanden sich bei Frauen mit einer Temporallappenepilepsie in 25-30% der Menstruationszyklen anovulatorische Zyklen im Vgl. zu 5% bei Frauen der Normalbevölkerung oder mit einer idiopathischen generalisierten Epilepsie [Bauer et al. 1998; Cummings et al. 1995]. Auch der Anteil Polyzystischer Ovariensyndrome (PCOS) als mögliche Ursache anovulatorischer Zyklen war bei Patientinnen mit einer Temporallappenepilepsie erhöht [Meo und Bilo 2003]. Darüberhinaus kann eine Antikonvulsiva-induzierte Gewichtszunahme, z.B. bei Einnahme von Valproat, das Auftreten eines PCOS begünstigen [Bauer et al. 2002]. Weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Fertilität stellen eine Verminderung der Libido und der sexuellen Erregbarkeit sowie weitere sexuelle Funktionsstörungen dar, wie sie bei Epilepsiepatientinnen vermehrt beschrieben wurden [Harden 2005; Morrell et al.

1994]. Einige Antikonvulsiva wirken sich zudem über Interaktionen auf die Serumkonzentrationen der Sexualhormone aus und können so zur Manifestation reproduktiver endokriner Störungen beitragen [Isojarvi et al. 1993; Murialdo et al. 1998; Stoffel-Wagner et al. 1998].

1.5.2 Epidemiologie von Epilepsie und Schwangerschaft

Die Prävalenz einer Epilepsie bei schwangeren Frauen liegt zwischen 0,2-0,4% in registerbasierten Studien [Artama et al. 2005; Katz et al. 2006] und bis zu 0,7% in populationsbasierten Studien [Fairgrieve et al. 2000; Olafsson et al. 1998; Viinikainen et al. 2006]. Die Zahl der Frauen, die in Deutschland an einer Epilepsie erkrankt sind, liegt bei gleicher Geschlechterverteilung bei ca. 400.000. Es ist davon auszugehen, dass ca. 0,5% der Frauen im gefährfähigen Alter an einer aktiven und antikonvulsiv behandelten Epilepsie erkrankt sind. In Deutschland werden pro Jahr etwa 3.500 Kinder geboren, deren Mütter aufgrund einer Epilepsie während der Schwangerschaft antikonvulsiv behandelt wurden [Schmitz et al. 2006].

Bei unbehandelten Epilepsiepatientinnen wurde ein erhöhtes Risiko für eine milde Präeklampsie (OR 1,3) und Frühgeburtlichkeit vor der 34. SSW (OR 1,2) berichtet. Bei behandelten Epilepsiepatientinnen lag zusätzlich ein erhöhtes Risiko für eine Schwangerschaftshypertension (OR 1,5) und vaginale Blutungen in der Spätschwangerschaft (OR 1,9) vor. Insgesamt zeigten die vorliegenden Studien jedoch eine niedrige Komplikationsrate mit über 90% unauffälligen Schwangerschaftsverläufen [Borthen et al. 2009; Fairgrieve et al. 2000; Viinikainen et al. 2006]. Die Rate von Kaiserschnitten unter Epilepsiepatientinnen (39,2%) ist im Vgl. zur Normalbevölkerung in Deutschland (31,3% in 2010) erhöht [Schmitz 2010; Statistisches Bundesamt 2011].

1.5.3 Epileptische Anfälle in der Schwangerschaft

Unmittelbare Effekte epileptischer Anfälle der Mutter auf das Ungeborene sind nicht systematisch untersucht. Im Tiermodell der Ratte fanden sich fetale hippokampale Läsionen nach epileptischen Anfällen des Muttertieres [Hallak et al. 1999]. Kasuistisch wurden beim Menschen fetale Asphyxie und Bradykardie infolge eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls der Mutter unter der Geburt beschrieben [Teramo et al. 1979]. Auch während eines komplex-fokalen Anfalls wurden eine prolongierte Uteruskontraktion sowie kindliche Herzfrequenzdezeleration beobachtet [Nei et al. 1998]. Darüber hinaus liegen Berichte über fetale Hämorrhagien, Frühgeburten und

Aborte nach generalisierten tonisch-klonischen Anfällen vor [Pennell 2003]. Anfallsbedingte Stürze können durch das Risiko assoziierter Uterustraumata, Plazentahämatome oder –ablösungen ebenfalls eine potentielle Gefährdung für Mutter und Kind darstellen. Epileptische Anfälle während der Schwangerschaft wurden als unabhängiger Risikofaktor für Frühgeburten (RR 1,63), geringes Geburtsgewicht (RR 1,36) und „small for gestational age“-Kinder (kleine bzw. untergewichtige Kinder bezogen auf das Reifealter) identifiziert [Chen et al. 2009].

In einer Meta-Analyse der Daten von 400 unbehandelten Epilepsiepatientinnen fand sich kein erhöhtes Risiko für Malformationen bei deren Kindern [Fried et al. 2004]. Auch bei behandelten Epilepsiepatientinnen wurde keine Assoziation zwischen Art der Epilepsie oder Anzahl generalisierter tonisch-klonischer Anfälle im 1. Trimenon und einem erhöhten Fehlbildungsrisiko gefunden [Tomson et al. 2011]. Eine Anfallsfrequenz von fünf oder mehr generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Schwangerschaft war mit einem erhöhten Auftreten kognitiver Dysfunktionen im Bereich des verbalen IQ der Kinder assoziiert [Adab et al. 2004].

Die Auswirkungen eines Status epilepticus in der Schwangerschaft wurden lange als folgenschwer eingeschätzt. So berichteten Teramo und Hiilesmaa auf der Basis von 29 Fallberichten aus der Literatur von 9 Todesfällen unter den Schwangeren und 14 verstorbenen Feten bzw. Neugeborenen [Teramo und Hiilesmaa 1982]. Aktuelle prospektive Studien zeigen jedoch ein deutlich niedrigeres Risiko eines Status epilepticus: Bei 36 Schwangeren mit einem Status epilepticus (1,8% der Studienpopulation) kam es in einem Fall zu einer Totgeburt in unmittelbarem Zusammenhang mit dem konvulsiven Status epilepticus. Eine weitere Patientin mit einem nonkonvulsiven Status epilepticus erlitt einen Spontanabort, der nicht in zeitlichem Zusammenhang zum Status epilepticus stand [EURAP study group 2006b].

1.6 Antikonvulsive Therapie in der Schwangerschaft

Das Ziel der antikonvulsiven Behandlung schwangerer Epilepsiepatientinnen und von epilepsiekranken Frauen mit Kinderwunsch ist die Minimierung des teratogenen Risikos der Antikonvulsiva bei gleichzeitiger Optimierung der Anfallskontrolle und stellt somit eine besondere Herausforderung dar. Die drei am häufigsten in Deutschland in der monotherapeutischen Behandlung von schwangeren Epilepsiepatientinnen

eingesetzten Antikonvulsiva sind Lamotrigin (44%), Valproat (22%) und Carbamazepin (19%) [Schmitz 2010].

1.6.1 Teratogenität und Entwicklungsverzögerungen

Bei den Kindern von Epilepsiepatientinnen ist die Prävalenz großer Fehlbildungen mit 5,6% im Vergleich zur Normalbevölkerung um den Faktor 2-3 erhöht [Battino et al. 2010; Dolk et al. 2009]. Da Studien kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko für Kinder unbehandelter Epilepsiepatientinnen gezeigt haben, dürfte dies vorrangig der Pharmakotherapie geschuldet sein [Fried et al. 2004; Holmes et al. 2001]. In mehreren Studien wurde die antikonvulsive Polytherapie als Risikofaktor für das Auftreten großer Fehlbildungen identifiziert [Dravet et al. 1992; Holmes et al. 2001; Morrow et al. 2006]. So stieg die Fehlbildungsrate in einer japanischen Studie von 2,3% bei unbehandelten Epilepsiepatientinnen und 3,8% in Monotherapie auf bis zu 23% unter einer antikonvulsiven Vierfachtherapie [Nakane et al. 1980]. Aus dem EURAP-Register (EURAP = International (vormals European) Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) werden eine Fehlbildungsrate von 5,1% nach intrauteriner Exposition einer antikonvulsiven Monotherapie und 8% nach Polytherapie der Mutter berichtet [Battino et al. 2010]. Insbesondere die Kombinationstherapie aus Valproat und Lamotrigin war mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko von 9,6-10,7% assoziiert [Cunnington et al. 2011; Morrow et al. 2006].

Valproat - Anfang der 80er Jahre wurde erstmals ein mit 1-2% ca. 20fach erhöhtes Risiko von Neuralrohrdefekten bei Neugeborenen beschrieben, deren Mütter im 1. Trimenon mit Valproat behandelt worden waren [Bjerkedal et al. 1982]. In einer Metaanalyse fünf prospektiver europäischer Studien lag die Fehlbildungsrate nach Valproat-Monotherapie bei 9% und nach Kombinationstherapie mit Valproat bei 15,3% [Samren et al. 1997]. Die 2006 veröffentlichten Daten (n=3.608) des britischen Schwangerschaftsregisters (UK Epilepsy and Pregnancy Registry) zeigten eine Malformationsrate unter Valproat-Monotherapien (n=762) von 6,2%, die gegenüber der Carbamazepin-Monotherapie-Gruppe (n=927; 2,2% MCM) signifikant erhöht war (OR 2,97; CI 1,56-5,39), jedoch nicht gegenüber der Lamotrigin-Gruppe (n=684)(OR 1,71; CI 0,88-3,32). Das Fehlbildungsmuster der nach in utero-Exposition von Valproat beobachteten Fehlbildungen waren überwiegend Mittelliniendefekte (Neuralrohrdefekte, Hypospadien, Spaltbildungen des Gesichts) sowie Skelettanomalien und kardiale Malformationen. Ein signifikanter Dosiseffekt fand sich nicht, wenngleich ein Trend

vorlag mit einem Anteil von Fehlbildungen von 4,1% in der Dosisgruppe <600mg/d und 9,1% in der höchsten Dosisgruppe $\geq 1.000\text{mg/d}$ [Morrow et al. 2006]. In der EURAP-Studie lag die Fehlbildungsrate nach Valproat-Monotherapie (n=1.010) bei 9,8%, wobei hier ein deutlicher dosisabhängiger Effekt beobachtet wurde: Dosierungen <700mg/d im 1. Trimenon (n=431) waren mit einer Fehlbildungsrate von 5,6% assoziiert, Tagesdosen von $\geq 700\text{mg}$ bis <1.500mg (n=480) gingen in 10,4% und Dosierungen $\geq 1.500\text{mg/d}$ (n=99) in 24,2% der Geburten mit großen Fehlbildungen einher. Das Fehlbildungsrisiko aller drei Dosisgruppen war im Vergleich zur Lamotrigin-Niedrigdosisgruppe (<300mg/d) signifikant erhöht. Die Malformationsrate der höchsten Dosisstufe ($\geq 1.500\text{mg/d}$ VPA) war signifikant höher als die der unteren und mittleren Carbamazepin-Tagesdosis-Gruppen (<400mg/d bzw. $\geq 400\text{mg/d}$ bis <1.000mg/d). Des Weiteren lag ein signifikanter Unterschied der Fehlbildungsrisiken unter den drei Valproatdosisstufen vor [Tomson et al. 2011].

Seit 1976 wurde eine mögliche Assoziation zwischen intrauteriner Antikonvulsiva-Exposition und verzögerter psychomotorischer Entwicklung berichtet [Gaily et al. 1990; Hanson et al. 1976; Hill et al. 1982; Katz et al. 2001; Leavitt et al. 1992]. Besondere Aufmerksamkeit wurde diesem Aspekt allerdings erst nach der Publikation von Adab et al. 2001 zuteil, die einen erhöhten Bedarf schulischer Förderungsmaßnahmen bei 30% der Kinder von mit Valproat-Monotherapie behandelten Schwangeren im Vergleich zu 3,2% nach in-utero-Carbamazepin- bzw. 6,5% nach anderer Monotherapie-Exposition zeigte [Adab et al. 2001]. In daran anschließenden Studien zeigte sich eine signifikante Assoziation von Valproat-Exposition und vermindertem mittlerem verbalen IQ (VIQ=84; 77-89). Der Anteil der Kinder in der Valproat-Gruppe mit einem VIQ<69 lag mit 22% deutlich über den 0-8,2% der übrigen Behandlungsgruppen [Adab et al. 2004; Vinten et al. 2005]. Meador et al. berichteten bei den Kindern Valproat-behandelter Patientinnen einen mittleren IQ von 92, der damit 9 Punkte unter dem der Lamotrigin-exponierten Kinder und 6 Punkte unter dem der Carbamazepin-Gruppe lag [Meador et al. 2009].

Carbamazepin - Seit 1999 publizierte größere Kohortenstudien zeigten eine Fehlbildungsrate bei den Kindern nach mütterlicher Carbamazepin-Monotherapie in der Schwangerschaft von 2,8-6,2% [Canger et al. 1999; Kaaja et al. 2003]. Eine Metaanalyse von 1.255 Kindern mit pränataler Carbamazepin-Exposition ergab große Malformationen bei 6,7% der Fälle im Vergleich zu 2,3% der Kontrollgruppe (n=3.756) [Matalon et al. 2002]. Aus dem britischen Schwangerschaftsregister (UK Epilepsy and

Pregnancy Registry) wurde mit 2,2% das bisher niedrigste Malformationsrisiko nach Carbamazepin-Monotherapie (n=900) berichtet und war damit statistisch gleich dem der unbehandelten Epilepsiepatientinnen (n=227) mit 3,5% [Morrow et al. 2006]. Eine aktuelle Metaanalyse aus 8 Kohortenstudien mit insgesamt 2.680 Carbamazepin-Monotherapien sowie den Daten der EUROCAT-Datenbank (3,8 Mio. Geburten, 131 Malformationen nach CBZ-Monotherapie) ergab ein Fehlbildungsrisiko von 3,3%. Als spezifisches Malformationsmuster war eine Spina bifida signifikant mit Carbamazepin-Monotherapie-Exposition assoziiert (OR 2,6), jedoch in geringerem Ausmass als nach Valproat-Einnahme in der Schwangerschaft (OR 0,2) [Jentink et al. 2010]. Von 1.402 mit Carbamazepin in Monotherapie behandelten Schwangeren der EURAP-Studie traten bei 5,6% der Kinder große Fehlbildungen auf. Auch hier fand sich ein dosisabhängiger Anstieg des Fehlbildungsrisikos: Der Anteil großer Fehlbildungen in der Niedrigdosisgruppe (<400mg/d im 1. Trimenon) war 3,4%, in der mittleren Dosisstufe (≥ 400mg/d bis <1.000mg/d) 5,3% und in der höchsten Dosis (≥ 1.000mg/d) 8,7%. Carbamazepin in einer Tagesdosis <400mg/d zeigte somit kein signifikant erhöhtes Fehlbildungsrisiko zu der niedrigsten Lamotrigin-Dosisgruppe, die das niedrigste Fehlbildungsrisiko in dieser Studie hatte [Tomson et al. 2011].

Bisher fand sich in mehreren Studien keine Beeinträchtigung kognitiver Leistungen von Kindern mit pränataler Carbamazepin-Monotherapie-Exposition [Gaily et al. 2004].

Lamotrigin – Aus dem britischen Schwangerschaftsregister wurde 2006 ein Fehlbildungsrisiko unter Lamotrigin-Monotherapie (n=684) von 3,2% berichtet, das damit tendenziell etwas über dem der Carbamazepin-Monotherapie-Gruppe lag (2,2%), ohne dass der Unterschied jedoch signifikant gewesen wäre. Zusätzlich wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Malformationsrate auf 5,4% in Dosisbereichen >200mg/d Lamotrigin-Monotherapie beschrieben [Morrow et al. 2006]. Diese Beobachtung wurde von den Autoren 2007 im Rahmen eines Kongressbeitrages (American Epilepsy Society) auf einen Dosiswellenwert von >400mg/d korrigiert [Pennell 2008]. Die Ergebnisse des nordamerikanischen Fehlbildungsregisters (North American AED Pregnancy Registry) bestätigten ein niedriges absolutes Fehlbildungsrisiko von 2,3% unter Lamotrigin-Monotherapie. Jedoch lag hier erstmals ein erhöhtes Risiko von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei 0,73% der Neugeborenen vor (RR 10,4; CI 4,3-24,4) [Holmes et al. 2008]. Andere Studienregister bestätigten diese Beobachtung jedoch nicht [Dolk et al. 2008; Hunt et al. 2009]. In der abschließenden Publikation der

Fehlbildungsdaten des Lamotrigin-Hersteller-Registers lag eine Malformationrate von 2,2% in Monotherapie (n=1.558) vor. Sowohl eine Dosisabhängigkeit, als auch ein vermehrter Anteil von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten wurden nicht festgestellt [Cunnington et al. 2011].

Bei 2,9% der Kinder von 1.280 EURAP-Schwangeren mit einer Lamotrigin-Monotherapie traten große Fehlbildungen auf. Lamotrigin zeigte somit die niedrigste Fehlbildungsrate der untersuchten Antikonvulsiva (Valproat, Carbamazepin, Lamotrigin und Phenobarbital). Der bereits zuvor beschriebene dosisabhängige Effekt wurde bestätigt: Die Kinder der im ersten Trimenon mit Tagesdosierungen <300mg behandelten Epilepsiepatientinnen zeigten eine Fehlbildungsrate von 2%, die der Kinder von mit $\geq 300\text{mg/d}$ behandelten Müttern lag bei 4,5% und unterschied sich somit signifikant ($p=0,02$). Ein substanzspezifisches Fehlbildungsmuster lag bei den Kindern der EURAP-Frauen mit Lamotrigin-Monotherapie nicht vor [Tomson et al. 2011].

1.6.2 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt den zeitlichen Verlauf der Konzentration eines Medikamentes bedingt durch die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Medikament im Organismus unterliegt. Dazu gehören die Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus/Biotransformation und die Exkretion. Als Maß für die Eliminationsleistung eines Organismus wird die totale Clearance Cl angegeben. Nach einmaliger i.v.-Gabe wird sie aus dem Quotienten der Dosis des Medikamentes (D) und der Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC = \text{Area under the Curve}$), die gleich dem Integral der Konzentrations-Zeit-Funktion ist, berechnet:

$$Cl = \frac{D}{AUC}$$

Bei Präparaten im Fließgleichgewicht in Dauertherapie mit linearer Kinetik kann die Clearance wie folgt berechnet werden:

$$Cl(l/d) = \frac{\text{Dosisrate}(mg/d)}{\text{Serumkonzentration}(mg/l)}$$

In der Schwangerschaft unterliegt die Pharmakokinetik der Antikonvulsiva vielfältigen physiologischen Veränderungen: Die Zunahme des Plasmavolumens beeinflusst die Distribution und führt zusammen mit einem erhöhten HZV und erhöhter renaler

Perfusion mit gesteigerter glomerulärer Filtrationsrate häufig zu einer Steigerung der renalen Elimination. Auch die hepatische Elimination kann durch eine Zunahme der hepatischen Durchblutung gesteigert werden. Zusätzlich wird die mikrosomale Enzymaktivität der Leber durch einen Anstieg der endogenen Steroide beeinflusst. Diese können sowohl zu einer Enzyminduktion führen, als auch für bestimmte Präparate als kompetitiver Inhibitor den Abbau beeinträchtigen. Die Zunahme der Fettdepots verzögert die Elimination fettlöslicher Medikamente. Die Konzentration der Plasmaproteine, v.a. Albumin und α -AGP, die für die Bindung vieler Antikonvulsiva verantwortlich sind, sinkt. Die Albuminkonzentration fällt in der ersten Hälfte der Schwangerschaft von 35g/l auf 25-30g/l ab [Krauer et al. 1980]. Der freie Anteil der Antikonvulsiva mit hoher Proteinbindung steigt daher während der Schwangerschaft [Perucca und Crema 1982]. Dieser wird somit jedoch auch vermehrt hepatisch eliminiert [Adab 2006]. Im ersten Trimenon kann darüber hinaus eine reduzierte Resorption der Antikonvulsiva im Rahmen einer Hyperemesis gravidarum zu einem Abfall der Serumkonzentration führen.

Valproat - Für Valproat wurde eine Zunahme der Clearance in Schwangerschaft und Wochenbett im Vergleich zur Baseline vor der Schwangerschaft beschrieben, wobei der deutlichste Clearance-Anstieg im letzten Schwangerschaftsmonat auftrat [Otani 1985; Philbert et al. 1985]. Yerby und Koautoren berichteten bei 9 untersuchten Schwangerschaften (3 Monotherapien, 6 Polytherapien) einen signifikanten Abfall der Gesamtserumkonzentration in der Schwangerschaft um 39% wogegen der freie Valproatanteil um 25% anstieg, was als Ausdruck der relevant verminderten Plasmaproteinbindung gewertet wurde [Yerby et al. 1992].

Carbamazepin - An 22 schwangeren Epilepsiepatientinnen (18 in Monotherapie) wurde ein signifikanter Abfall der Gesamtserumkonzentration um 42% beobachtet. Auch die absolute Konzentration des freien Carbamazepinanteils fiel im Verlauf der Schwangerschaft mit Maximum im dritten Trimenon ab (28%), allerdings nicht signifikant. Proportional nahm der freie Anteil im gesamten Verlauf der Schwangerschaft jedoch zu [Yerby et al. 1990]. In einer prospektiven Studie mit schwangeren Epilepsiepatientinnen in Carbamazepin-Monotherapie mit stabiler Dosierung kam es im dritten Trimenon zu einem geringen Abfall (ca. 10%) der Gesamt-Carbamazepinserumkonzentration verglichen mit einer 10 Wochen postpartal

erhobenen Baseline, wobei die Konzentration des freien Carbamazepinanteils im wesentlichen unverändert blieb. Die Datenlage weiterer Studien ist uneinheitlich, sowohl ein signifikanter Anstieg der Clearance im dritten Trimenon [Battino et al. 1982; Dam et al. 1979; Lander et al. 1981], als auch eine statistisch stabile Carbamazepin-Plasmaclearance wurden berichtet [Bardy et al. 1982; Otani 1985; Yerby et al. 1985]. Aufgrund einer Zunahme der mikrosomalen Oxidation von Carbamazepin in der Schwangerschaft ohne äquivalenten Anstieg der folgenden Hydrolyse von Carbamazepin-10,11-epoxid nimmt der proportionale Anteil des aktiven Metaboliten Carbamazepin-10,11-epoxid zu [Bernus et al. 1997]. Die pharmakokinetischen Veränderungen von Carbamazepin in der Schwangerschaft scheinen keinen relevanten klinischen Effekt zu haben [Brodtkorb und Reimers 2008]. Ein Zusammenhang zwischen Serumkonzentrationsabfall und Anfallskontrolle fand sich nicht [Tomson et al. 1994].

Lamotrigin - Erstmals berichteten Tomson et al. kasuistisch von einem Abfall der Lamotrigin-Serumkonzentration in der Schwangerschaft mit einer 5,8fach erhöhten Dosis/Serumkonzentration-Ratio zum Zeitpunkt der Geburt im Vergleich zur Baseline fünf Monate postpartal [Tomson et al. 1997]. In folgenden kleineren Fallserien (n=11 bis n=14) zeigte sich ein mittlerer Anstieg der Clearance von 40-330% im Verlauf der Schwangerschaft mit Beginn in der Frühschwangerschaft und maximaler Ausprägung im zweiten und dritten Trimenon. Zusätzlich wurde postpartal ein rapider Wiederanstieg der Serumkonzentration mit Gefahr der Intoxikation bei vorheriger Dosiserhöhung beobachtet [de Haan et al. 2004; Fotopoulou et al. 2009; Pennell et al. 2004; Petrenaite et al. 2005; Tran et al. 2002]. Eine prospektive Studie an 53 Schwangeren zeigte einen Anstieg der Clearance von sowohl Gesamt-Lamotrigin, als auch dem freien Anteil in allen drei Trimenon mit einem maximalen Anstieg des Gesamt-Lamotrigin um 94% und des freien Anteils um 87% im dritten Trimenon [Pennell et al. 2008]. Öhman et al. untersuchten in 17 Schwangerschaften von 15 Epilepsiepatientinnen die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin und dessen Metaboliten 2-N-Lamotrigin-Glukuronid (2-N-GLUC) und zeigten einen Anstieg der 2-N-GLUC/LTG-Ratio im dritten Trimenon um 175% im Vergleich zur Baseline, was auf eine vermehrte Glukuronidierung von Lamotrigin in der Schwangerschaft hindeutet [Öhman et al. 2008]. Die vermehrte Expression von UDP-Glukuronosyltransferasen durch steigende Konzentrationen bestimmter Sexualhormone während der Schwangerschaft stellt eine

mögliche Erklärung dieser forcierten Lamotrigin-Glukuronidierung dar [Chen et al. 2005; Reimers et al. 2005].

1.6.3 Anfallskontrolle

Eine Metaanalyse von Veröffentlichungen bis 1980 berichtete über insgesamt 2.065 Schwangerschaften. Dabei lag eine Zunahme der Anfallsfrequenz in 24%, eine Abnahme in 23% der Fälle sowie eine stabile Anfallssituation bei 53% der schwangeren Epilepsiepatientinnen vor [Schmidt 1982]. In einer prospektiven Kohorte von 136 Epilepsiepatientinnen fand sich eine unveränderte Anfallsituation bei 50% der Frauen, 37% erlebten eine Zunahme, 13% eine Abnahme der Anfallsfrequenz [Schmidt et al. 1983]. Weitere Studien mit ähnlicher Fallzahl (n=78 bis n=154) kamen zu vergleichbaren Ergebnissen und zeigten keine signifikante Veränderung der Anfallsituation in der Schwangerschaft [Bardy 1987; Gjerde et al. 1988; Tomson et al. 1994]. Aus der EURAP-Studie wurden 1996 die Daten zur Anfallskontrolle von 1.956 Schwangerschaften von 1882 Epilepsiepatientinnen veröffentlicht: 58,3% der Frauen waren anfallsfrei. Von den 41,6% mit Anfällen in der Schwangerschaft hatten 43,8% (18,3% insg.) generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Bei 68,3% der Schwangeren mit einer generalisierten Epilepsie und 49,4% der Gruppe mit fokalen Epilepsien traten keine Anfälle auf. Da jedoch keine Informationen zur präkonzeptionellen Anfallskontrolle vorlagen, stellen die Angaben zur Änderung der Anfallssituation einen Vergleich des zweiten und dritten Trimenons zum ersten Trimenon als Baseline dar: Die Anfallssituation war bei 63,6% der Frauen stabil, 92,7% von diesen waren anfallsfrei. Bei insg. 15,9% der Epilepsiepatientinnen kam es im zweiten oder dritten Trimenon zu einer Verbesserung, bei 17,3% zu einer Verschlechterung der Anfallssituation. In 3,1% der Fälle kam es zu einer Veränderung in beide Richtungen im Vergleich zum ersten Trimenon. Das Risiko einer Verschlechterung der Anfallsfrequenz war bei Frauen mit fokaler Epilepsie erhöht (OR 1,9; CI 1,1-3,5).

Während der Geburt erlitten 3,5% der Frauen epileptische Anfälle, bei 1,6% kam es zu einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall, in einem Fall lag ein Status epilepticus vor. Während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs trat bei 1,8% (n=36) ein Status epilepticus auf. Unter den in Monotherapie behandelten Schwangeren waren in der Valproat-Gruppe 76,2%, in der Carbamazepin-Gruppe 65,7% und unter den Lamotrigin-behandelten Frauen 56,7% anfallsfrei [EURAP study group 2006h]. Die Autoren des australischen Schwangerschaftsregisters berichteten Daten von 841

Schwangerschaften. Von den Frauen, bei denen im Jahr vor der Schwangerschaft Anfälle aufgetreten waren, hatten 75,2% auch während der Schwangerschaft Anfälle, wogegen nur 19,8% der im Jahr vor der Schwangerschaft anfallsfreien Frauen in der Schwangerschaft Anfälle hatten [Vajda et al. 2008].

In einer Lamotrigin-Fallserie war bei 11 von 12 Patientinnen aufgrund einer Anfallsverschlechterung während der Schwangerschaft die Dosis erhöht worden [Tran et al. 2002]. In einer retrospektiven Studie an 11 Schwangeren mit Lamotrigin-Monotherapie kam es bei 45% zu einer Verschlechterung der Anfallssituation, die mit einem >60%igen Anstieg der Serumkonzentration/Dosis-Ratio assoziiert war [Petrenaite et al. 2005]. Bei 36 Epilepsiepatientinnen, die mit einer Lamotrigin-Monotherapie behandelt wurden, wurde das Risiko einer Verschlechterung der Anfallssituation in der Schwangerschaft mit 39% angegeben. Darüberhinaus wurde eine $RTC < 0,65$ ($RTC = \text{ratio to target concentration (Serumkonzentration in der Schwangerschaft / Serumkonzentration der präkonzeptionellen Baseline)}$) als Risikofaktor für eine Verschlechterung der Anfallssituation im zweiten Trimenon identifiziert [Pennell et al. 2008]. In einer Kohorte von 42 Schwangeren mit Lamotrigin-Monotherapie mit monatlichen Spiegelbestimmungen und entsprechenden Dosisanpassungen wurde in 19% eine Zunahme der Anfallsfrequenz berichtet. Damit war sie vergleichbar mit dem Risiko der Anfallszunahme, das in früheren Studien für alle Epilepsiepatientinnen berichtet worden war [Sabers und Petrenaite 2009].

Unabhängig von den geschilderten pharmakokinetischen Veränderungen auf die AED-Serumkonzentration und die Anfallskontrolle in der Schwangerschaft muss als weiterer Einflussfaktor eine schlechtere Medikamentenadhärenz berücksichtigt werden. So fanden sich unter schwangeren Epilepsiepatientinnen im Vgl. zu antikonvulsiv behandelten nicht schwangeren Frauen mehr Frauen, deren Antikonvulsiva-Konzentration in einer proximalen Haaranalyse deutlich vermindert war [Williams et al. 2002]. Bei 50% von 136 Schwangeren kam es in einer prospektiven Studie zu einer Verschlechterung der Anfallssituation, von denen 60% eine Medikamentenincompliance einräumten [Schmidt et al. 1983].

Viele Frauen mit Epilepsie fühlen sich im Hinblick auf die Besonderheiten einer Schwangerschaft unzureichend beraten und sind auch objektiv in diesen Themen schlecht informiert [May et al. 2009]. Auch Neurologen weisen in diesem Wissensfeld häufig relevante Lücken auf [Roberts et al. 2011].

1.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die Auswahl des individuell geeigneten Antikonvulsivums zur Behandlung von Epilepsiepatientinnen mit Kinderwunsch wird durch das substanzspezifische Profil hinsichtlich Indikationsspektrum/Wirksamkeit, Fehlbildungsrisiko und Anfallskontrolle in der Schwangerschaft beeinflusst und bestimmt.

Wie in bisherigen Publikationen dargelegt zeigt Valproat die beste Anfallskontrolle, geht jedoch mit dem höchsten Fehlbildungsrisiko der drei häufigsten in Monotherapie in der Schwangerschaft verordneten und in dieser Arbeit untersuchten Präparate einher. Darüberhinaus scheint es mit relevanten dosisabhängigen kognitiven Entwicklungsverzögerungen intrauterin-exponierter Kinder einherzugehen. Lamotrigin hat in Monotherapie das niedrigste Fehlbildungsrisiko, das jedoch, ebenso wie bei Carbamazepin und Valproat, mit höherer Dosierung im ersten Trimenon ansteigt. Die veränderte Pharmakokinetik von Lamotrigin in der Schwangerschaft kann zudem zu einem relevanten Anstieg der Clearance führen, infolge derer eine Verschlechterung der Anfallssituation mit entsprechenden Risiken für Mutter und Kind beschrieben wurde. Regelmäßige Spiegelbestimmungen und Dosisanpassungen werden daher empfohlen. Carbamazepin zeigt ebenfalls ein verhältnismäßig günstiges Fehlbildungsrisiko, das sich in niedriger Dosierung nicht signifikant von dem von Lamotrigin unterscheidet. Die Anfallskontrolle von Carbamazepin ist günstiger als die von Lamotrigin, erreicht jedoch nicht die Stabilität von Valproat. Carbamazepin ist jedoch nur zur Behandlung fokaler Epilepsien zugelassen, wogegen Valproat und Lamotrigin sowohl bei generalisierten als auch fokalen Epilepsien indiziert sind.

In keiner der bisherigen Studien zur Anfallskontrolle dieser drei Präparate wurden Daten zur Anfallssituation, Dosierung, Dosisänderungen, Serumkonzentrationen und Clearance aller drei Präparate sowohl während einer präkonzeptionellen Baseline, als auch im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal berücksichtigt.

Der vorliegenden Untersuchung liegen daher folgende Fragen zugrunde:

- 1.) Unterscheidet sich die Anfallskontrolle von Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin in der Schwangerschaft und postpartal unter Berücksichtigung einer präkonzeptionellen Baseline? Spielt der zugrunde liegende Epilepsietyp hierbei eine Rolle?

- 2.) Zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den Präparaten in der Häufigkeit der Dosisänderung im Verlauf des Beobachtungszeitraums? Wenn ja, wie sind diese begründet und sind sie mit einer veränderten Anfallssituation assoziiert?

- 3.) Liegt bei Lamotrigin eine dosisabhängige Modifikation der Clearance im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal vor?

2. PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODIK

2.1 EURAP – International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy

Das europäische Register für Schwangerschaften unter Antiepileptika-Exposition wurde 1999 unter dem Akronym EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) von einem Konsortium unabhängiger europäischer Forschergruppen unter der Schirmherrschaft der Europäischen Epilepsieakademie (EUREPA) und mit Unterstützung der „Commission on Therapeutic Strategies“ der ILAE gegründet. Mittlerweile erstreckt sich die Rekrutierung für die Studie auch auf außereuropäische Länder, so dass inzwischen von einem internationalen Register gesprochen wird. Es ist ein firmenunabhängiges Projekt, das von der im Bereich der Antikonvulsiva tätigen Pharmaindustrie gefördert wird.

EURAP ist eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie. Das primäre Studienziel ist die Evaluation der Sicherheit der Antikonvulsiva in der Schwangerschaft im Hinblick auf die Teratogenität der einzelnen Präparate in Mono- und Kombinationstherapie. Sekundäre Ziele der Studie sind die Erfassung substanzspezifischer Malformationsmuster sowie die Identifikation von Dosis-Wirkungsbeziehungen. Als tertiäre Studienziele sollen die in EURAP erhobenen Daten eine Grundlage zur fundierten Beratung von Epilepsiepatientinnen mit Kinderwunsch bieten und die Etablierung von akzeptierten Leitlinien zur Behandlung von schwangeren Epilepsiepatientinnen ermöglichen. Als Endpunkte der Studie wurde das Auftreten großer Fehlbildungen (major congenital malformations, MCM) und pränataler Wachstumsverzögerungen definiert.

Nach schriftlicher Einverständniserklärung können alle Frauen, die zum Zeitpunkt der Konzeption Antikonvulsiva einnehmen, an EURAP teilnehmen. Die Indikation für die Behandlung mit Antikonvulsiva beeinträchtigt die Einschlusskriterien nicht, so dass auch Patientinnen, die z.B. aufgrund von Migräne, Neuralgien oder bipolaren Störungen antikonvulsiv wirksame Medikamente einnehmen, in die Studie eingeschlossen werden können. Die Schwangerschaften müssen bis zum Abschluß der 16. SSW gemeldet werden, um als prospektive Fälle erfasst zu werden. Schwangerschaften, die erstmals nach Abschluß der 16. SSW erfasst werden, werden als retrospektive Fälle dokumentiert. Die studienrelevanten Daten sowie Einfluß- und Risikofaktoren wie z.B. das maternale Alter und der Ausbildungsstand der Eltern, Komorbiditäten und die

Familienanamnese für Fehlbildungen werden anhand der standardisierten EURAP-Fragebögen A-E zu fünf definierten Zeitpunkten durch die behandelnden Ärzte, in der Regel Neurologen und Gynäkologen, von den Patientinnen erfragt und pseudonymisiert in den Bögen dokumentiert:

Bogen	Inhalt	Zeitpunkt der Datenerfassung
A	Erfassung der demographischen Daten	<i>Prospektiv:</i> vor Ende der 16. SSW <i>Retrospektiv:</i> nach Ende der 16. SSW
B	Beurteilung des Verlaufs im 1. Trimenon	Nach Abschluß der 14. SSW
C	Beurteilung des Verlaufs im 2. Trimenon	Nach Abschluß der 26. SSW
D	Beurteilung des Verlaufs im 3. Trimenon und in der Neugeborenenperiode	Innerhalb der ersten drei Monate postpartal
E	Follow-up des Kindes nach dem 1. Lj.	Nach Beendigung des 1. Lj.

EURAP-Bogen A-E siehe Anhang

Die rekrutierenden Ärzte leiten die Fragebögen zeitnah an das nationale Koordinationszentrum weiter, wo die Daten in der nationalen EURAP-Datenbank digitalisiert, auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft werden und ggf. nach Nachfrage an den rekrutierenden Arzt korrigiert und ergänzt werden. In regelmäßigen Abständen werden die neuen gesammelten elektronischen Fragebögen online an die Central Project Commission (CPC) am Istituto Neurologico C. Besta in Mailand übermittelt, wo sie in die zentrale EURAP-Datenbank eingepflegt werden. Die Daten werden hier erneut auf Vollständigkeit und Konsistenz zu den bisherigen Falldaten geprüft. Im Falle von Abweichungen wird über den nationalen Koordinator Kontakt zu den rekrutierenden Ärzten aufgenommen, um die Datenqualität zu optimieren. Auch überfällige Folgebögen werden auf diesem Wege erbeten. Gemeldete Fehlbildungen werden in monatlichen Abständen von einer unabhängigen, für die medikamentöse Behandlung geblindeten Outcome Classification Commission (OCC) bewertet. Die Klassifikation der großen Fehlbildungen erfolgt anhand der ICD-9 und EUROCAT-Systeme.

Die CPC veröffentlicht in halbjährlichen Abständen Projektberichte über den Stand der Rekrutierung. Eine Publikation zu den primären und sekundären Studienzielen erfolgte 2011 erstmals nach der Auswertung von 5.000 prospektiven Schwangerschaften, die eine statistisch belastbare Aussage zulässt.

Für Deutschland wurde das nationale Koordinationszentrum unter der Leitung von Prof. Dr. Bettina Schmitz nach positivem Votum der Ethikkommission der Charité (Antrag Nr. 132/2000) im Jahr 2000 an der Neurologischen Klinik der Charité eingerichtet.

2.2 Zusatzevaluation

Präkonzeptionelle und postpartale Daten zur Anfallsituation und antikonvulsiven Medikation wurden ebenso wie Serumkonzentrationen der Antikonvulsiva und Gründe für eventuelle Therapieumstellungen in den EURAP-Bögen nicht erfasst.

Zur Beurteilung der Pharmakokinetik und Anfallskontrolle von Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin in Monotherapie in und unmittelbar nach der Schwangerschaft auch im Vergleich zur präkonzeptionellen Situation, wurde daher ein ergänzender Fragebogen konzipiert. Dieser Fragebogen erweitert den Beobachtungszeitraum der Anfalls- und Therapiedokumentation um 12 Monate präkonzeptionell und drei Monate postpartal (Zusatzfragebogen siehe Anhang). Die zusätzlichen Daten wurden den lokalen Patientenakten der behandelnden Praxen und Spezialsprechstunden retrospektiv entnommen.

2.2.1. Therapieänderung

Zusätzlich zu den in den EURAP-Bögen dokumentierten Dosierungen der Antikonvulsiva in der Schwangerschaft wurden AED-Konversionen, Dosisänderungen präkonzeptionell und postpartal erfasst. Darüber hinaus wurde die tägliche Dosis der AED mit entsprechendem Datum dokumentiert, um Modifikationen der Dosis lückenlos von 12 Monaten präkonzeptionell bis drei Monate postpartal darstellen zu können. Für den gesamten erweiterten Beobachtungszeitraum wurden die Gründe für Änderungen in der Medikation erfragt (Anfallsrezidiv, niedrige Serumkonzentration, AED-Intoxikation oder andere als Freitexteingabe).

2.2.2 Pharmakokinetik

Änderungen in der Pharmakokinetik wurden anhand der totalen Clearance berechnet, um die intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit im Verlauf auch bei Veränderungen der Medikamentendosierungen zu gewährleisten. Zur Berechnung der totalen Clearance wurde folgende Formel verwendet:

$$Cl(l/d) = \frac{Dosisrate(mg/d)}{Serumkonzentration(mg/l)}$$

Neben der durchgehenden Dokumentation der AED-Dosierungen wurden für den gesamten Beobachtungszeitraum daher auch die Serumkonzentrationen der AED mit entsprechendem Datum aus den Akten erhoben, um die Clearance der drei Präparate im Verlauf der Beobachtung zu berechnen.

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin erfolgte in den lokalen Kooperationslaboren. Die Serumkonzentrationen wurden mit den Standardverfahren des kompetitiven homogenen Enzymimmunoassays für Valproat, des homogenen Mikropartikelagglutinations-Immunoassays für Carbamazepin und der isokratischen reversed-phase High Performance Liquid Chromatography (HPLC) für Lamotrigin bestimmt und in der Einheit mg/l angegeben. Lagen mehrere Serumkonzentrationsbestimmungen einer Patientin pro Beobachtungszeitraum vor wurde der Mittelwert verwendet.

2.2.3 Anfallsfrequenz

Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit wurde für die Erfassung der Anfallssituation in den zwölf Monaten präkonzeptionell und drei Monaten postpartal die Dokumentationskonvention der EURAP-Fragebögen beibehalten: Nach der Semiologie wurden die Anfälle in zwei Gruppen eingeteilt: Grand Mal (=primär oder sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle) und andere Anfallsformen. Die Anfallsfrequenz wurde in 9 Kategorien eingeteilt, die Skalierung entsprach ebenfalls der in den EURAP-Bögen Verwendeten:

0 = keine	3 = wöchentlich	6 = andere Angaben
1 = < 1/Monat	4 = >wöchentlich	8 = nicht erfragt
2 = monatlich	5 = täglich	9 = unklar

Ein Wechsel der Kategorie wurde als Anfallsfrequenzänderung gewertet.

2.3 Patientenkollektiv

In die vorliegende Studie wurden Frauen eingeschlossen, die ihr schriftliches Einverständnis zur Dokumentation ihrer Schwangerschaft in der EURAP-Studie gegeben hatten. Weitere Einschlusskriterien waren, dass die antikonvulsive Therapie aufgrund einer Epilepsie eingenommen wurde und zu Beginn der Schwangerschaft, entsprechend der Dokumentation in EURAP-Bogen B, eine Monotherapie mit entweder Valproat, Carbamazepin oder Lamotrigin bestand. Des Weiteren musste die in EURAP

dokumentierte Schwangerschaft der eingeschlossenen Frauen bereits abgeschlossen sein, definiert als Vorliegen eines vollständigen EURAP-Bogen D. Für diese Zusatzevaluation wurden die Daten der Patientinnen der meistrekutierenden deutschen EURAP-Zentren (Charité Berlin, Neurologische Gemeinschaftspraxis am Seelberg Stuttgart, Universität Ulm, Epilepsiezentrum Berlin-Brandenburg, Epilepsiezentrum Kehl-Kork, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg) sowie des österreichischen EURAP-Zentrums an der Universität Innsbruck erhoben. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 2000 bis 2007.

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen wurden mit PASW[®] 18.0 für Windows[®] (SPSS Inc., an IBM Company, Chicago IL, USA) durchgeführt.

Als statistische Testverfahren wurden für nominal skalierte Daten der χ^2 -Test und für rational skalierte Daten Friedman's einfaktorielle Varianzanalyse nach Rang bei verbundenen Stichproben sowie der Wilcoxon-Test angewendet.

Als signifikant wurde $p < 0,05$ angesehen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Stichprobenbeschreibung

Im Beobachtungszeitraum von 2000 bis 2007 wurden 200 Frauen mit Epilepsie eingeschlossen, die im ersten Trimenon mit Valproat, Carbamazepin oder Lamotrigin in Monotherapie behandelt wurden, deren EURAP-Erhebungsbögen einschließlich Bogen D vollständig vorlagen und deren Daten zur Anfallssituation, antikonvulsiven Therapie und Serumkonzentrationen der Antikonvulsiva für die Zeiträume ein Jahr präkonzeptionell, den gesamten Verlauf der Schwangerschaft sowie drei Monate postpartal retrospektiv aus den Patientenakten entnommen werden konnten.

Die Patientinnen wurden aus den beteiligten EURAP-Zentren anteilig wie folgt rekrutiert: Charité Berlin n=51, Universität Innsbruck n=46, Neurologische Gemeinschaftspraxis am Seelberg Stuttgart n=25, Universität Ulm n=23, Epilepsiezentrum Berlin-Brandenburg n=16, Epilepsiezentrum Kehl-Kork n=15, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald n=13, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg n=11.

Das Alter der Frauen zum Zeitpunkt der Geburt, die Dauer der Schwangerschaft, die Art und Ätiologie der Epilepsie sowie die Verteilung der Patientinnen auf die drei Antikonvulsiva Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin ist in *Tab. 1* dargestellt.

Tab. 1 Stichprobenbeschreibung

	VPA	CBZ	LTG	Gesamt
Anzahl Pat				
n (Prozent)	63 (31,5%)	59 (29,5%)	78 (39%)	200 (100%)
Alter bei Geburt in Jahren				
Mittelwert +/- SD	28 +/- 6,5	31 +/- 5,3	30 +/- 5,2	30 +/- 5,7
(Min - Max)	(15 - 41)	(21 - 42)	(17 - 40)	(15 - 42)
Schwangerschaftsdauer in SSW				
Mittelwert +/- SD	39 +/- 2,6	39 +/- 2,8	40 +/- 2,5	39 +/- 2,6
(Min - Max)	(28 - 46)	(25 - 44)	(28 - 44)	(25 - 46)
Art der Epilepsie ¹ n (Prozent)				
generalisiert	55 (87,3%)	6 (10,2%)	23 (29,5%)	84 (42%)
fokal	7 (11,1%)	52 (88,1%)	53 (67,9%)	112 (56%)
unklar	1 (1,6%)	1 (1,7%)	2 (2,6%)	4 (2%)
Ätiologie ² n (Prozent)				
idiopathisch	55 (87,3%)	7 (11,9%)	22 (28,2%)	84 (42 %)
symptomatisch	0 (0%)	19 (32,2%)	19 (24,3%)	38 (19 %)
kryptogen	8 (12,7%)	32 (54,2%)	35 (44,9%)	75 (37,5%)
unbekannt	0 (0%)	1 (1,7%)	2 (2,6%)	3 (1,5%)

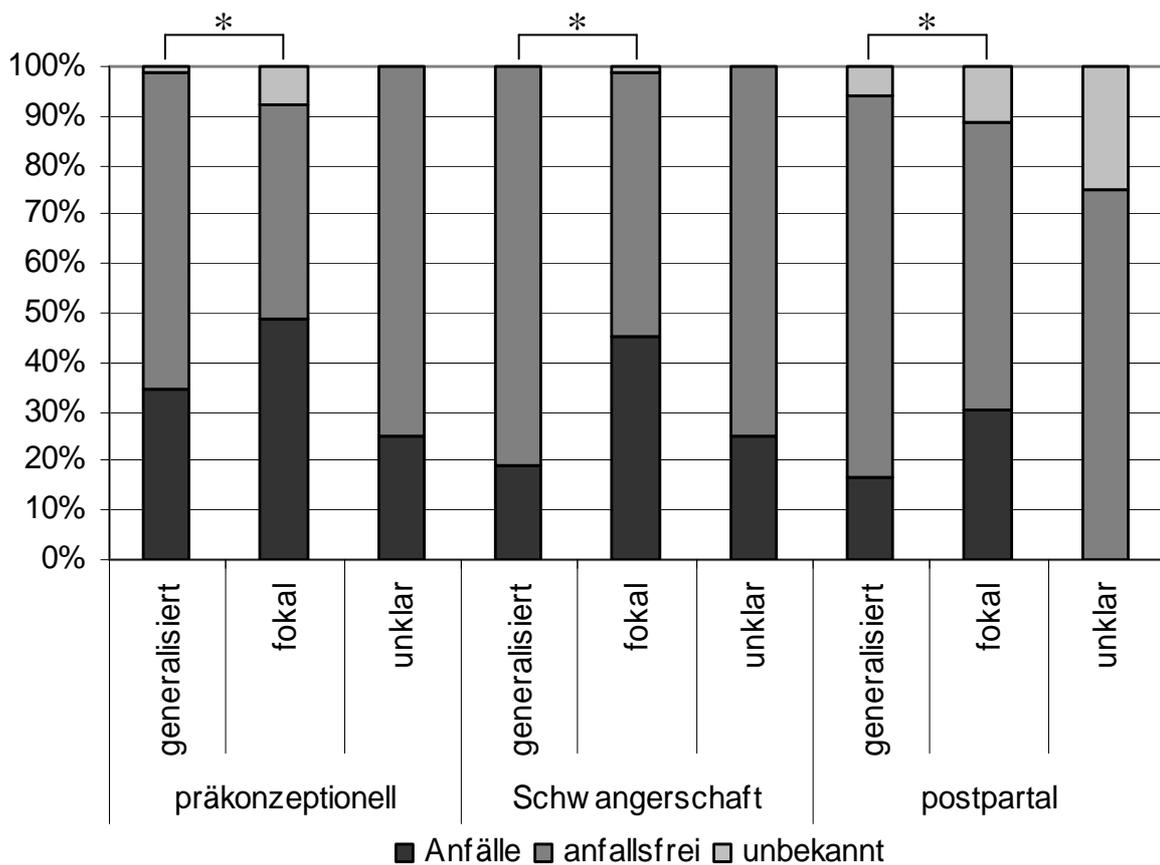
¹ Art der Epilepsie (fokal vs. generalisiert p=0,005): VPA vs CBZ p<0,001 (CI 21,47-216,02), VPA vs LTG p<0,001 (CI 7,17-45,72), CBZ vs LTG p=0,005 (CI 0,1-0,71); ²Ätiologie (idiopathisch vs symptomatisch/kryptogen p=0,003): VPA vs CBZ p<0,001 (CI 16,95-148,02); VPA vs LTG p<0,001 (CI 6,92-41,18).

3.2 Anfallskontrolle

In den 12 Monaten präkonzeptionell war die Hälfte der Frauen anfallsfrei (n=105, 52,2%). Bei 42,5% (n=85) traten Anfälle auf, in 10 Fällen (5%) war die Anfallssituation nicht eruierbar. Während der gesamten Schwangerschaft lag der Anteil der anfallsfreien Patientinnen bei 65,5% (n=131), in 34% (n=68) kam es zu epileptischen Anfällen, bei einer Patientin (0,5%) war die Anfallssituation unklar. Postpartal lag bei 66,5% der Frauen (n=133) Anfallsfreiheit vor, während 24% (n=48) Anfälle erlitten. Bei 19 Müttern (9,5%) lagen keine genauen Angaben zur Anfallssituation postpartal vor.

Bei Patientinnen mit fokaler Epilepsie war der Anteil an Frauen mit Anfällen vor, während und nach der Schwangerschaft signifikant höher als bei Frauen mit generalisierter Epilepsie *Abb. 1*.

Abb. 1 Anteil der Patientinnen mit Anfällen – Epilepsietyp



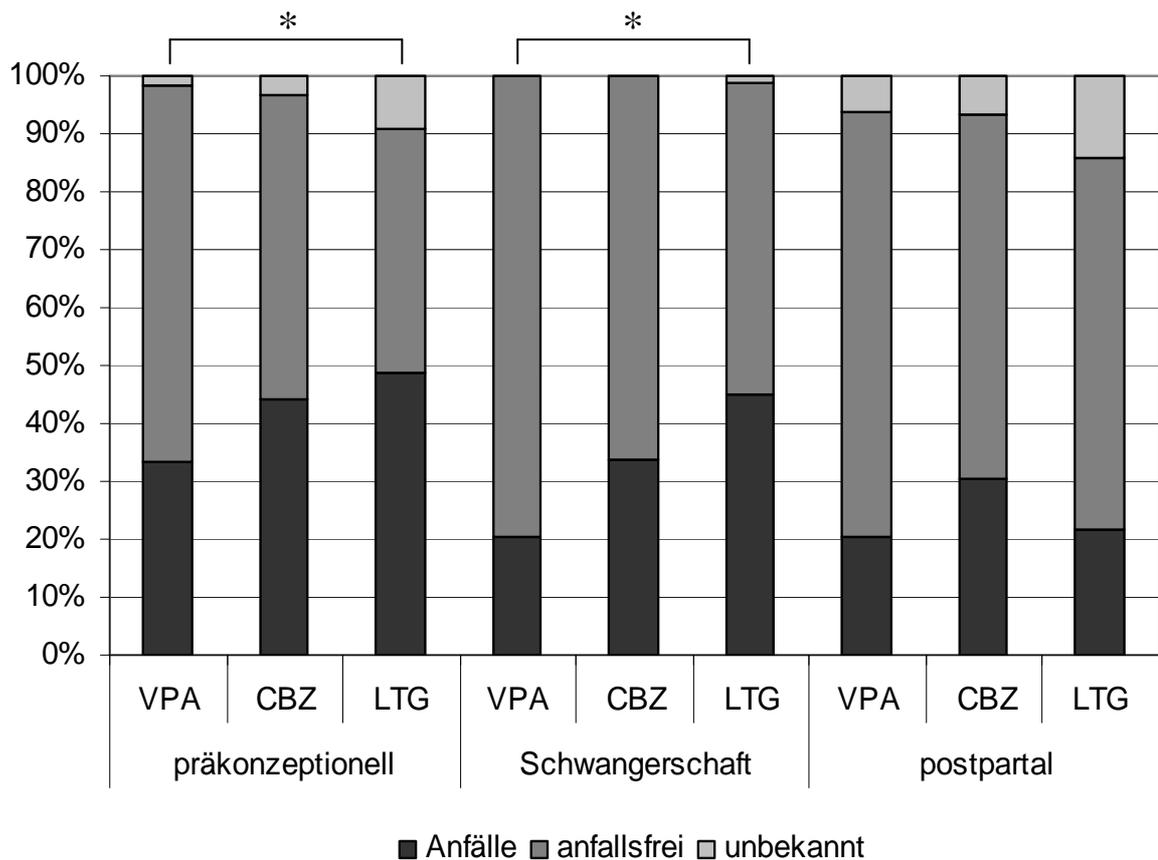
Unterschied der Anfallssituation (Frauen mit Anfällen vs. anfallsfreie Patientinnen) bei generalisierten und fokalen Epilepsien [generalisiert (42%, n=84), fokal (56%, n=112), unklar (2%, n=4)]: präkonzeptionell p=0,012, Schwangerschaft p<0,001, postpartal p=0,013.

Bezogen auf ausschließlich generalisierte tonisch-klonische Anfälle lag ein Unterschied zwischen fokalen und generalisierten Epilepsien mit erhöhtem Anteil an Frauen mit Anfällen unter den fokalen Epilepsien nur im ersten und zweiten Trimenon vor ($p=0,043$ bzw. $p=0,007$).

Von den 200 in diese Studie eingeschlossenen Frauen wurden 78 (39%) mit Lamotrigin, 63 (31,5%) mit Valproat und 59 (29,5%) mit Carbamazepin in Monotherapie behandelt. Die Anfallskontrolle der drei Antikonvulsiva zeigte präkonzeptionell ($p=0,046$) sowie in der Schwangerschaft ($p=0,026$) einen signifikanten Gruppenunterschied. Sowohl präkonzeptionell, in der Schwangerschaft als auch postpartal fand sich der höchste Anteil anfallsfreier Patientinnen in der mit Valproat behandelten Gruppe. Dieser Unterschied war allerdings nur im Vgl. mit Lamotrigin präkonzeptionell und in der Schwangerschaft signifikant (präkonzeptionell: VPA vs. LTG $p=0,023$; Schwangerschaft: VPA vs. LTG $p=0,002$). Postpartal war der Unterschied nicht signifikant. Der höchste Anteil an Patientinnen mit Anfällen lag präkonzeptionell und in der Schwangerschaft in der Lamotrigin-Gruppe und postpartal bei den mit Carbamazepin behandelten Frauen, *Abb. 2*.

Wir haben die Anfallssituation für verschiedene Anfallstypen analysiert und dabei unterschieden zwischen (primär und sekundär) generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und anderen Anfallsformen. Der Anteil der Patientinnen mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zeigte präkonzeptionell, sowie im ersten und zweiten Trimenon zwischen den drei Therapiegruppen jedoch keinen signifikanten Unterschied. Im dritten Trimenon traten in der Lamotrigin-Gruppe im Vgl. zur Valproat-Gruppe bei mehr Frauen generalisiert tonisch-klonische Anfälle auf ($p=0,041$). Postpartal kam es unter Carbamazepin-Behandlung zu anteilig mehr generalisierten tonisch-klonischen Anfällen als unter Lamotrigin-Therapie ($p=0,049$).

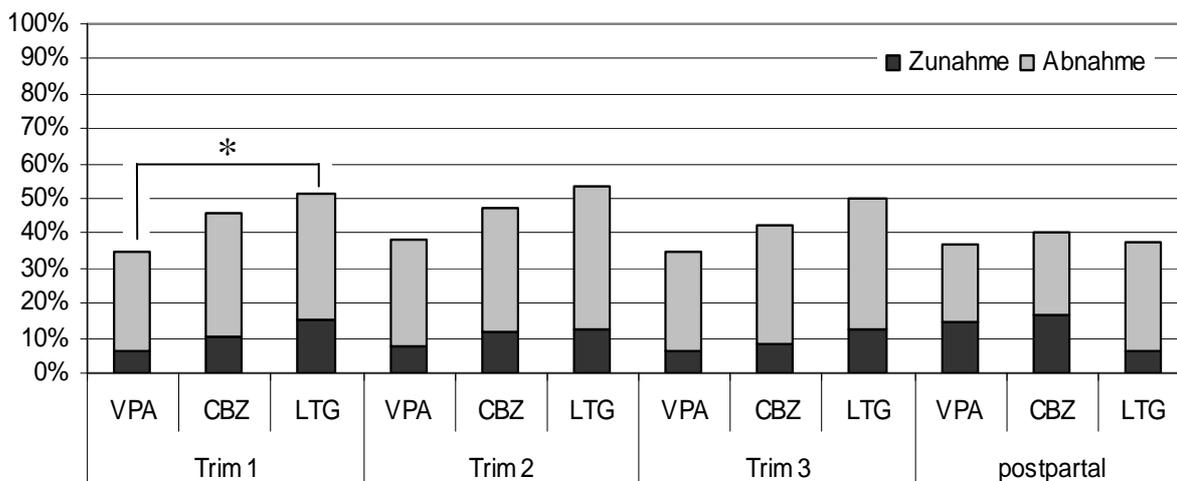
Abb. 2 Anteil der Patientinnen mit Anfällen – antikonvulsive Therapie



Unterschied der Anfallsituation (Frauen mit Anfällen vs. anfallsfreie Patientinnen) zwischen den Monotherapiegruppen: VPA vs. LTG präkonzeptionell $p=0,023$, Schwangerschaft $p=0,002$)

Im nächsten Schritt untersuchten wir Veränderungen der Anfallsfrequenz für die drei Therapiegruppen im Verlauf. Dabei zeigte sich, dass Valproat-behandelte Frauen im Vgl. zur präkonzeptionellen Baseline in allen Beobachtungszeitpunkten den geringsten Anteil von Anfallsfrequenzänderungen hatten (Trim 1: VPA 34,9%, CBZ 45,8%, LTG 51,3%; Trim 2: VPA 38,1%, CBZ 47,5%, LTG 53,8%; Trim 3: VPA 34,9%, CBZ 42,4%, LTG 50%; postpartal: VPA 36,5%, CBZ 40,6%, LTG 37,2%). Ein signifikanter Unterschied fand sich jedoch nur im 1. Trimenon im Vergleich zur Anfallsfrequenzänderung der Lamotrigin-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied der Anfallszunahme im Vergleich zur Baseline lag unter den drei Präparaten im weiteren Verlauf nicht vor *Abb. 3*.

Abb. 3 Anfallsfrequenzänderung im Vergleich zur präkonzeptionellen Baseline



Unterschied der Anfallsfrequenzänderung im Vgl. zur präkonzeptionellen Baseline zwischen den Monotherapiegruppen: VPA vs. LTG im 1. Trimenon $p=0,037$

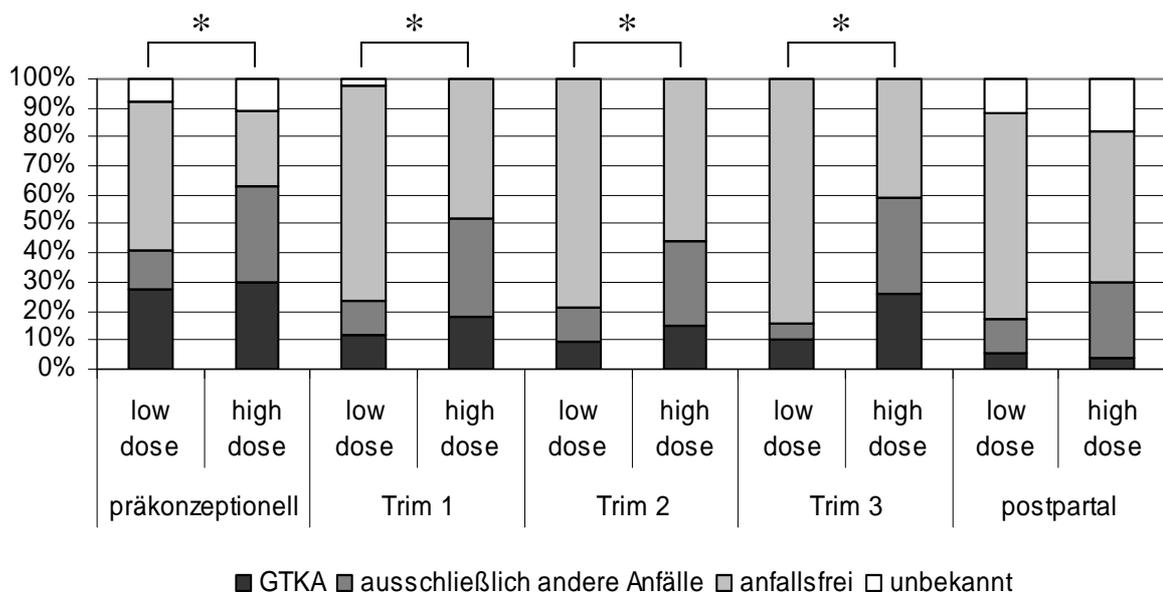
Von 105 (52,2%) präkonzeptionell anfallsfreien Frauen (VPA $n=41$, CBZ $n=31$, LTG $n=33$) hatten 17 (16,2%) ein Anfallsrezidiv während der Schwangerschaft. Die Rezidivrate der drei Therapiegruppen unterschied sich in hierbei nicht signifikant (VPA 20,6%; CBZ 14,8%, LTG 22,2%).

Zur Untersuchung eines möglichen Dosiseffektes der Lamotriginbehandlung auf die Anfallskontrolle wurde die Gruppe anhand des Median der Lamotrigin-Tagesdosis bei Beginn der Schwangerschaft (Median 200mg/d) in „low dose“ ($\leq 200\text{mg/d}$, $n=50$) und „high dose“ ($>200\text{mg/d}$, $n=28$) eingeteilt. Der Anteil der Frauen mit Anfällen war sowohl präkonzeptionell ($p=0,037$), als auch in der Schwangerschaft und postpartal (jeweils $p<0,001$) in der „high dose“-Gruppe signifikant erhöht.

Auch in den einzelnen Trimenen der Schwangerschaft traten unter Hochdosis-Lamotrigintherapie ($>200\text{mg/d}$) bei mehr Frauen Anfälle auf als in der Niedrigdosis-Gruppe (Trim 1 $p=0,014$; Trim 2 $p=0,035$; Trim 3 $p<0,001$). Die Anzahl der von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen betroffenen Patientinnen unterschied sich jedoch in keinem der fünf Beobachtungszeiträume. Im Gegensatz dazu fand sich in der Hochdosisgruppe präkonzeptionell sowie im ersten bis dritten Trimenon jeweils ein signifikant höherer Anteil an Patientinnen mit anderen Anfallsformen (alle Anfälle außer

generalisierte tonisch-klonische Anfälle). Dies traf mit Ausnahme des 2. Trimenons auch auf den Anteil der Frauen mit ausschließlich anderen Anfallsformen zu *Abb 4*.

Abb. 4 Anteil der Patientinnen mit Anfällen – LTG low dose ($\leq 200\text{mg/d}$) vs. LTG high dose ($>200\text{mg/d}$)



Unterschied der Anfallssituation (Anteil der Frauen mit anderen Anfallsformen) zwischen den LTG-Dosisgruppen (low dose ($\leq 200\text{mg/d}$) vs. high dose ($>200\text{mg/d}$)): Andere Anfallsformen gesamt: präkonzeptionell $p=0,001$; Trim 1 $p<0,001$; Trim 2 $p=0,018$; Trim 3 $p=0,004$; postpartal n.s. ($p=0,055$) Ausschließlich andere Anfallsformen: präkonzeptionell $p=0,022$; Trim 1 $p=0,024$; Trim 2 n.s. ($p=0,050$); Trim 3 $p=0,001$; postpartal n.s. ($p=0,110$)

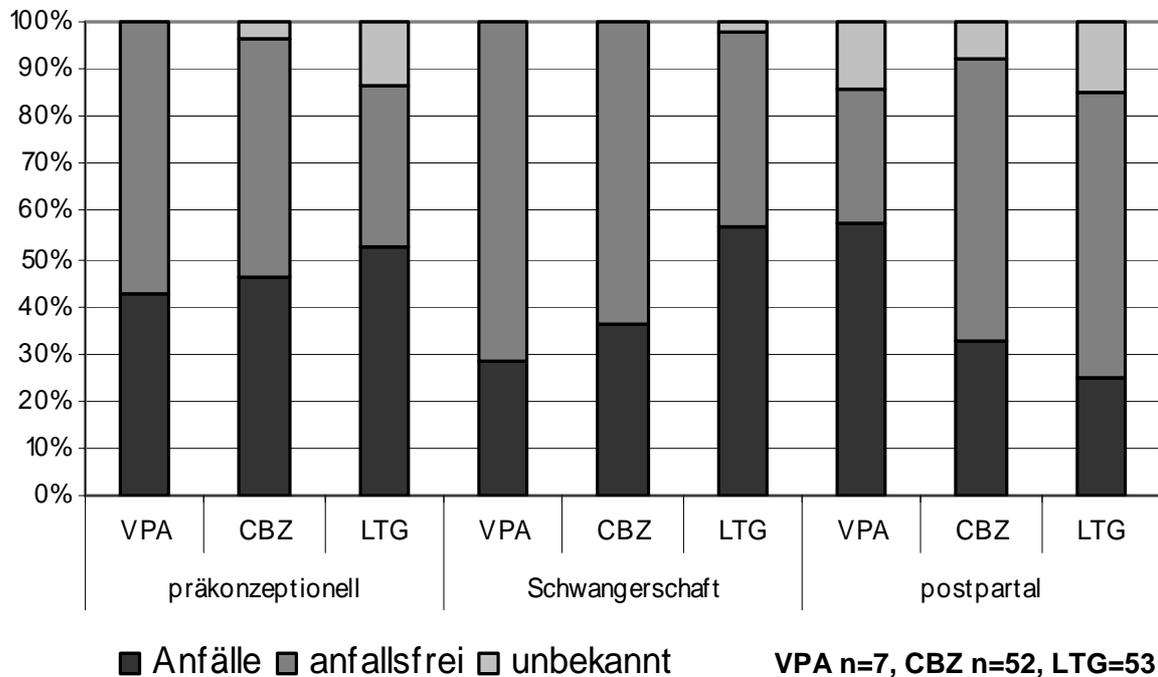
Anfallssituation der unterschiedlichen Epilepsietypen

Bei 56% ($n=112$) der in die Studie eingeschlossenen Frauen lag eine fokale Epilepsie vor. Von diesen wurden 53 (47,3%) mit Lamotrigin, 52 (46,4%) mit Carbamazepin und 7 (6,3%) mit Valproat behandelt. Eine generalisierte Epilepsie war bei 84 Frauen (42%) diagnostiziert worden (Valproat $n=55$ (65,5%), Lamotrigin $n=23$ (27,4%), Carbamazepin $n=6$ (7,1%)). In 4 Fällen wurde der Epilepsietyp als unklar eingestuft.

In der Schwangerschaft waren 60 Frauen mit fokaler Epilepsie (53,6%) anfallsfrei. In der Gruppe der fokalen Epilepsien war der Anteil an anfallsfreien Frauen unter den mit Valproat behandelten Patientinnen ($n=7$) präkonzeptionell und während der Schwangerschaft am höchsten, wogegen der Anteil postpartal im Vgl. zu Lamotrigin und Carbamazepin am geringsten war. Der Anteil der anfallsfreien Patientinnen in der

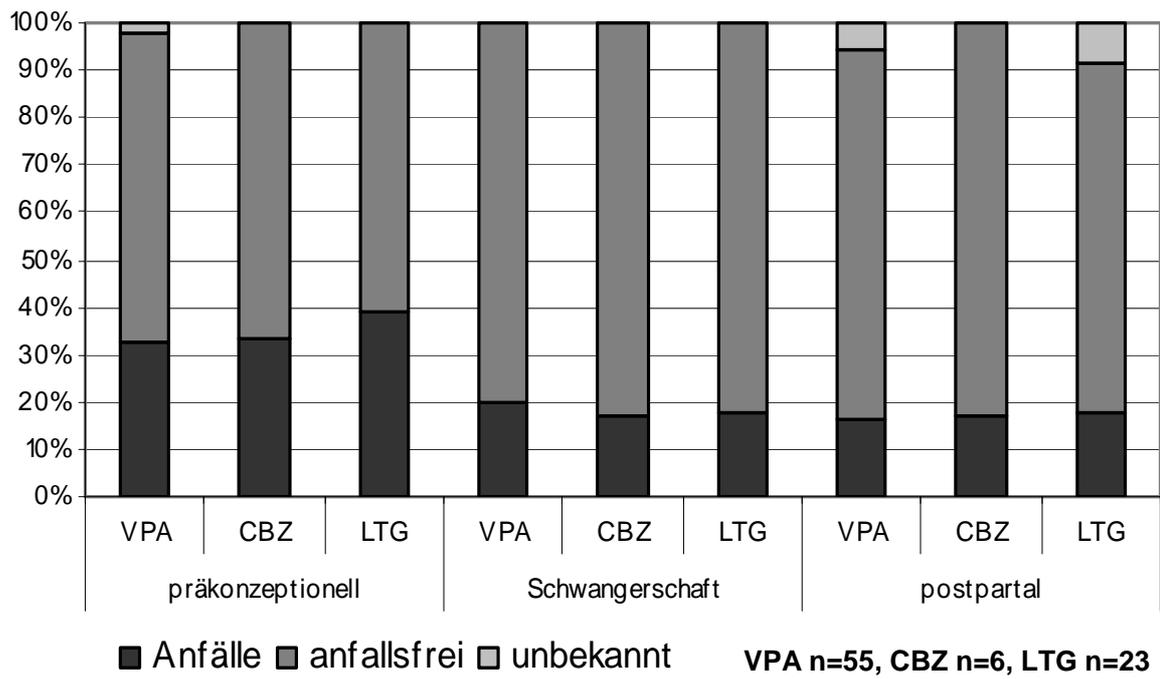
Lamotrigin-Gruppe verhielt sich in allen drei Zeitspannen reziprok *Abb. 5*, ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht.

Abb. 5 Fokale Epilepsien - Anteil der Patientinnen mit Anfällen



Von den Patientinnen mit einer generalisierten Epilepsie, waren 81% (n=68) in der Schwangerschaft anfallsfrei. Die präkonzeptionelle Anfallsituation dieser Frauen war unter den drei Antikonvulsiva ohne signifikanten Unterschied. Tendenziell lag in der Lamotrigin-Gruppe jedoch der höchste Anteil an Frauen mit Anfällen vor (LTG 39,1%; CBZ 33,3%; VPA 32,7%). Im Hinblick auf Anfallsfreiheit fand sich in dieser Gruppe in der Schwangerschaft und postpartal ebenfalls kein Unterschied zwischen den drei Medikations-Gruppen *Abb. 6*.

Abb. 6 Generalisierte Epilepsien - Anteil der Patientinnen mit Anfällen



3.3 Konversion und Dosisänderung der antikonvulsiven Therapie

Konversion der antikonvulsiven Therapie

In den zwölf Monaten vor Eintritt der Schwangerschaft wurde bei 32 Frauen (16%) eine Umstellung der antikonvulsiven Therapie mit Wechsel des Präparates vorgenommen. Von diesen Patientinnen wurden 20 (64,5%) auf Lamotrigin, 6 (19,4%) auf Valproat und 5 (16,1%) auf Carbamazepin umgestellt. Damit hatten mit 25,6% der in der Schwangerschaft mit Lamotrigin behandelten Patientinnen (n=78) mehr Frauen in den 12 Monaten präkonzeptionell noch eine Umstellung ihres antikonvulsiven Präparates (Carbamazepin 8,5%, Valproat 11,1%) (LTG vs. VPA $p=0,029$; LTG vs. CBZ $p=0,01$).

Die Mehrzahl der auf Lamotrigin umgestellten Frauen wurde zu Beginn der Schwangerschaft in niedriger Dosierung ($\leq 200\text{mg/d}$) behandelt (85%).

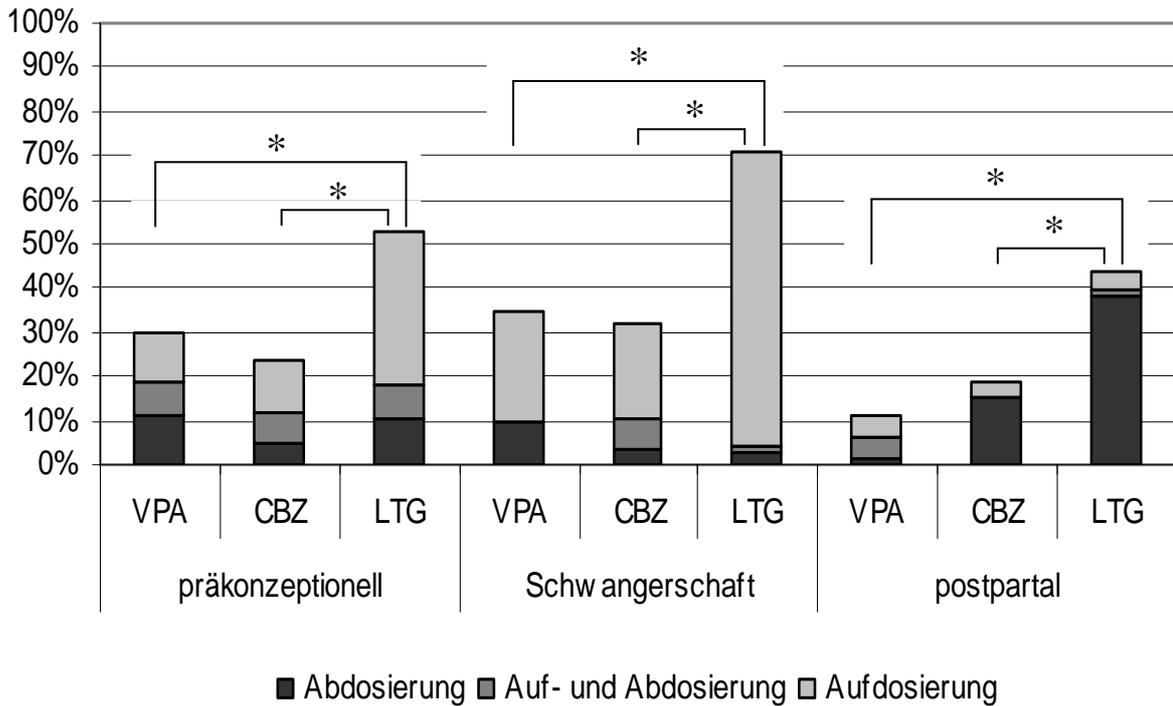
Während der Schwangerschaft wurde das antikonvulsive Präparat nur bei 2 Patientinnen umgestellt, diese wurden primär mit Valproat behandelt. Postpartal kam es bei 6 Patientinnen (jeweils 2 in jeder Behandlungsgruppe) zu einer Konversion der Antikonvulsiva. Bei 3 Frauen lagen keine Informationen zur postpartalen Therapie vor.

Dosisänderung der antikonvulsiven Therapie

Eine Dosisänderung der antikonvulsiven Medikation wurde in den zwölf Monaten vor der Schwangerschaft bei 73 Patientinnen (36,5%) durchgeführt (hiervon in 40 Fällen (54,8%) bei Frauen, die in der Schwangerschaft mit Lamotrigin, 19 (26%) mit Valproat und 14 (19,2%) mit Carbamazepin behandelt wurden). Der Anteil der präkonzeptionellen Dosisänderungen war unter den mit Lamotrigin behandelten Schwangeren deutlich erhöht (51,3% vs. 30,2% bei Valproat und 23,7% bei Carbamazepin). Auch in der Schwangerschaft kam es in der Lamotrigin-Therapie am häufigsten zu Dosierungsänderungen (70,5% vs. 34,9% bei Valproat und 32,2% bei Carbamazepin) *Abb. 7*.

Vor und während der Schwangerschaft war die Lamotriginindosis überwiegend erhöht worden (präkonzeptionell 34,6%, in der Schwangerschaft 66,7% der Fälle). Damit gab es vor und in der Schwangerschaft signifikant häufiger Dosiserhöhungen bei Lamotrigintherapie als bei Valproat und Carbamazepin (präkonzeptionell: VPA: 11,1%; $p=0,01$; CBZ: 11,9%; $p=0,02$. Schwangerschaft: VPA: 25,4%; $p=0,003$; CBZ: 22%; $p=0,001$). Nach der Geburt wurde die Lamotriginindosis hingegen in 38,5% der Fälle reduziert und unterschied sich signifikant von der Anzahl der Dosisreduktionen bei Valproatmedikation (1,6%; $p<0,001$).

Abb. 7 Anteil der Frauen mit Dosisänderungen



Unterschied der Dosisstabilität (Anteil der Frauen mit Dosisänderungen): Präkonzeptionell: LTG vs. VPA $p=0,009$; LTG vs. CBZ $p<0,001$. In der Schwangerschaft: LTG vs. VPA $p<0,001$; LTG vs. CBZ $p<0,001$. Postpartal: LTG vs. VPA $p<0,001$; LTG vs. CBZ $p=0,002$.

Bei einem Teil der Patientinnen waren den Behandlungsakten retrospektiv Gründe für die Änderung der Dosierung zu entnehmen. Präkonzeptionell lagen diese Informationen bei 23 (31,5%), in der Schwangerschaft bei 83 (86,5%) und postpartal bei 41 (78,8%) der Frauen mit Dosisänderungen vor.

Als häufigste Gründe einer präkonzeptionellen Dosisänderung (Mehrfachnennungen möglich) wurden in der Valproatgruppe die Schwangerschaftsplanung (31,6%), ein Anfallsrezidiv sowie die Konversion der antikonvulsiven Therapie (jeweils 21,1%) genannt. In der Carbamazepingruppe waren dies ein Anfallsrezidiv (42,9%), die Neueinstellung auf Carbamazepin (14,3%) und eine Dosisänderung durch die Patientin selbst (14,3%). Bei den mit Lamotrigin behandelten Frauen wurde die Dosis präkonzeptionell am häufigsten wegen einer Neueinstellung auf Lamotrigin (22,5%) sowie Vorbereitung/Planung der Schwangerschaft (22,5%) und eines Anfallsrezidivs (7,5%) verändert.

Dosisänderungen in der Schwangerschaft wurden am häufigsten wegen folgender Gründe durchgeführt: Valproat: Anfallsrezidiv (22,7%), niedrige Serumkonzentration

(18,2%) und Feststellung der ungeplanten Schwangerschaft (9,1%). Carbamazepin: Anfallsrezidiv und niedrige Serumkonzentration (jeweils 36,8%). Lamotrigin: niedrige Serumkonzentration (41,8%), Anfallsrezidiv (38,2%) und Neueinstellung auf Lamotrigin (5,5%).

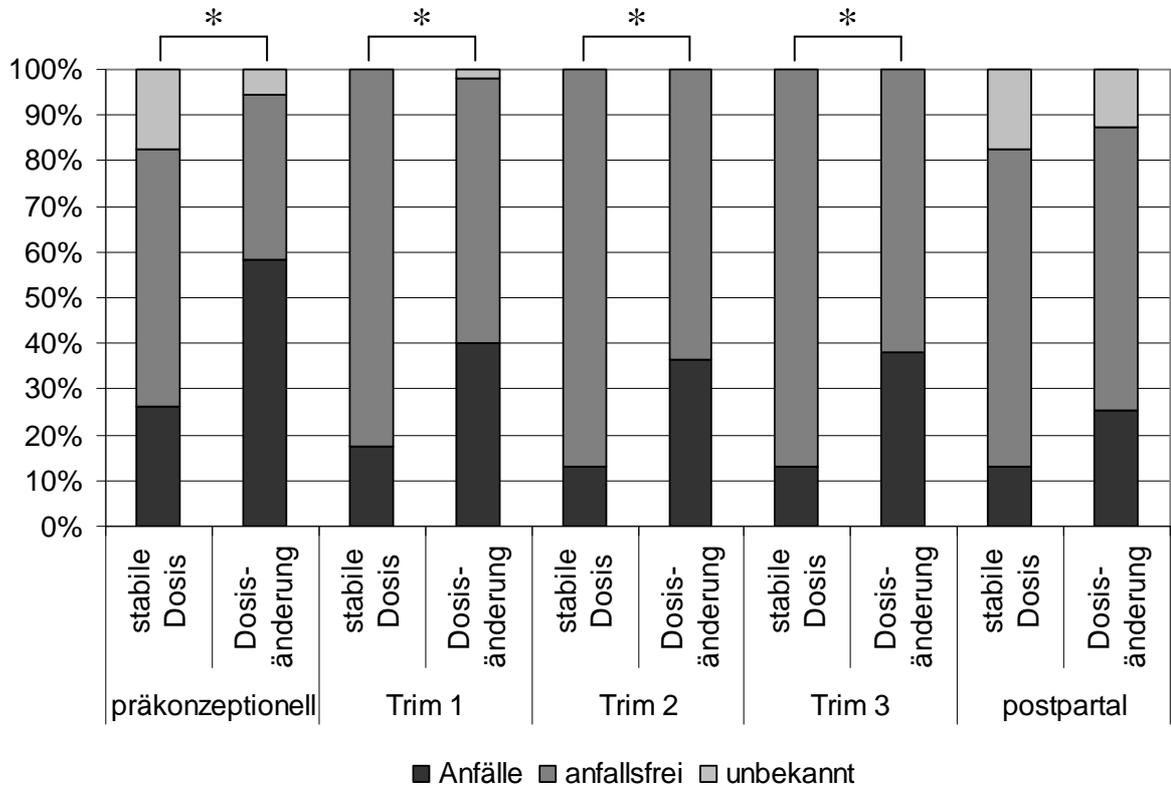
Postpartal wurde in der Valproatgruppe die Dosierung am häufigsten aufgrund eines Anfallsrezidivs (42,9%), in der Carbamazepingruppe durch die Patientin selbst (36,4%) und wegen eines Anfallsrezidivs (27,3%) geändert. In der Lamotrigingruppe wurde eine Dosisänderung wegen hoher Serumkonzentration bzw. Intoxikation (35,3%), im Rahmen einer geplanten Reduktion auf das präkonzeptionelle Dosislevel nach Aufdosierung in der Schwangerschaft (14,7%) und durch die Patientinnen selbst (11,8%) durchgeführt.

Da die Behandlung mit Lamotrigin signifikant häufiger mit Dosismodifikationen vergesellschaftet war als die Medikation mit Valproat oder Carbamazepin, haben wir eine mögliche Assoziation von Dosisänderungen präkonzeptionell und in der Schwangerschaft mit der Anfallskontrolle in der Schwangerschaft untersucht.

Die Gruppe der Frauen mit präkonzeptioneller Änderung der Lamotrigin-Dosis unterschied sich jedoch nur im Hinblick auf die präkonzeptionelle Anfallskontrolle von denen mit stabiler Dosis. Der Anteil anfallsfreier Patientinnen war unter stabiler Lamotrigin-Dosis präkonzeptionell signifikant höher (67,6% vs. 20%; $p < 0,001$). Die Anfallssituation im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal zeigte keinen Unterschied zwischen den Frauen mit präkonzeptionell stabiler LTG-Dosis ($n=37$; 47,4%) und denen mit einer präkonzeptionellen Dosisänderung ($n=40$; 51,3%).

Bei den Frauen, deren Lamotrigindosierung in der Schwangerschaft modifiziert wurde ($n=23$; 29,5%), fand sich im Vgl. zu denen mit einer stabilen Lamotrigindosis in der Schwangerschaft ($n=55$; 70,5%) bereits präkonzeptionell ein erhöhter Anteil an Anfällen, was sich über alle Trimenen der Schwangerschaft fortsetzte. Postpartal erreichte dieser Unterschied jedoch kein Signifikanzniveau *Abb. 8*.

Abb. 8 Anteil der Patientinnen mit Anfällen – LTG stabile Dosis vs. Dosisänderung in der Schwangerschaft



Unterschied der Anfallssituation (Anteil der Frauen mit Anfällen, LTG in stabiler Dosis vs. LTG mit Dosisänderung) präkonzeptionell: $p=0,025$; Trim 1: $p=0,047$; Trim 2: $p=0,040$; Trim 3: $p=0,028$; postpartal: n.s. ($p=0,256$)).

3.4 Pharmakokinetik der Antikonvulsiva

Zu Beginn der Schwangerschaft lag die durchschnittliche Tagesdosis der mit Valproat behandelten Frauen bei 881,75mg (Median 900mg; 150mg-2500mg; SD 448,68). In der Carbamazepin-Gruppe war die mittlere Tagesdosis 808,9mg (Median 700mg; 150mg-2600mg; SD 499,08) und bei Lamotrigin 251,44mg (Median 200mg; 50mg-750mg; SD 164,26).

Da die Serumkonzentrationen der Antikonvulsiva im Rahmen des prospektiven Studienteils nicht erhoben worden waren und retrospektiv anhand der Patientenakten ergänzt wurden, sind die vorliegenden Daten zur Serumkonzentration nicht umfassend. Bei 42,5% der Frauen wurde die präkonzeptionelle Serumkonzentration bestimmt. In der Schwangerschaft war die Serumkonzentration bei 68% und postpartal bei 37,5% der Patientinnen bekannt. Die Zahl der Frauen, bei denen Informationen zur Serumkonzentration vorlagen, zeigte keinen Unterschied zwischen den drei Therapiegruppen *Tab. 2*.

Tab. 2 Anzahl der Patientinnen mit Serumkonzentrationsbestimmungen

	Valproat (n=63)	Carbamazepin (n=59)	Lamotrigin (n=78)
präkonzeptionell	27 (42,9%)	22 (37,7%)	36 (46,2%)
gesamte Schwangerschaft	41 (65,1%)	37 (62,7%)	58 (74,4%)
- <i>Trimenon 1</i>	32 (50,8%)	31 (52,5%)	33 (42,3%)
- <i>Trimenon 2</i>	28 (44,4%)	26 (44,1%)	46 (58,9%)
- <i>Trimenon 3</i>	30 (47,6%)	21 (35,6%)	45 (57,7%)
postpartal	21 (33,3%)	20 (33,9%)	34 (43,6%)

Bei den mit Valproat behandelten Frauen wurde die Dosierung im 3. Trimenon im Vergleich zu den vorherigen Beobachtungszeiträumen signifikant erhöht. Postpartal verblieb sie auf diesem Niveau, stieg jedoch im Vgl. zum 3. Trimenon nicht weiter an. Die Clearance nahm unter Valproat im zweiten und dritten Trimenon im Vgl. zu präkonzeptionell und dem ersten Trimenon zu. Postpartal lag ein Abfall gegenüber der Clearance im zweiten und dritten Trimenon vor *Abb. 9 und 10, Tab. 3,4 und 5.*

Abb. 9 Valproat-Dosierung (mg/d)

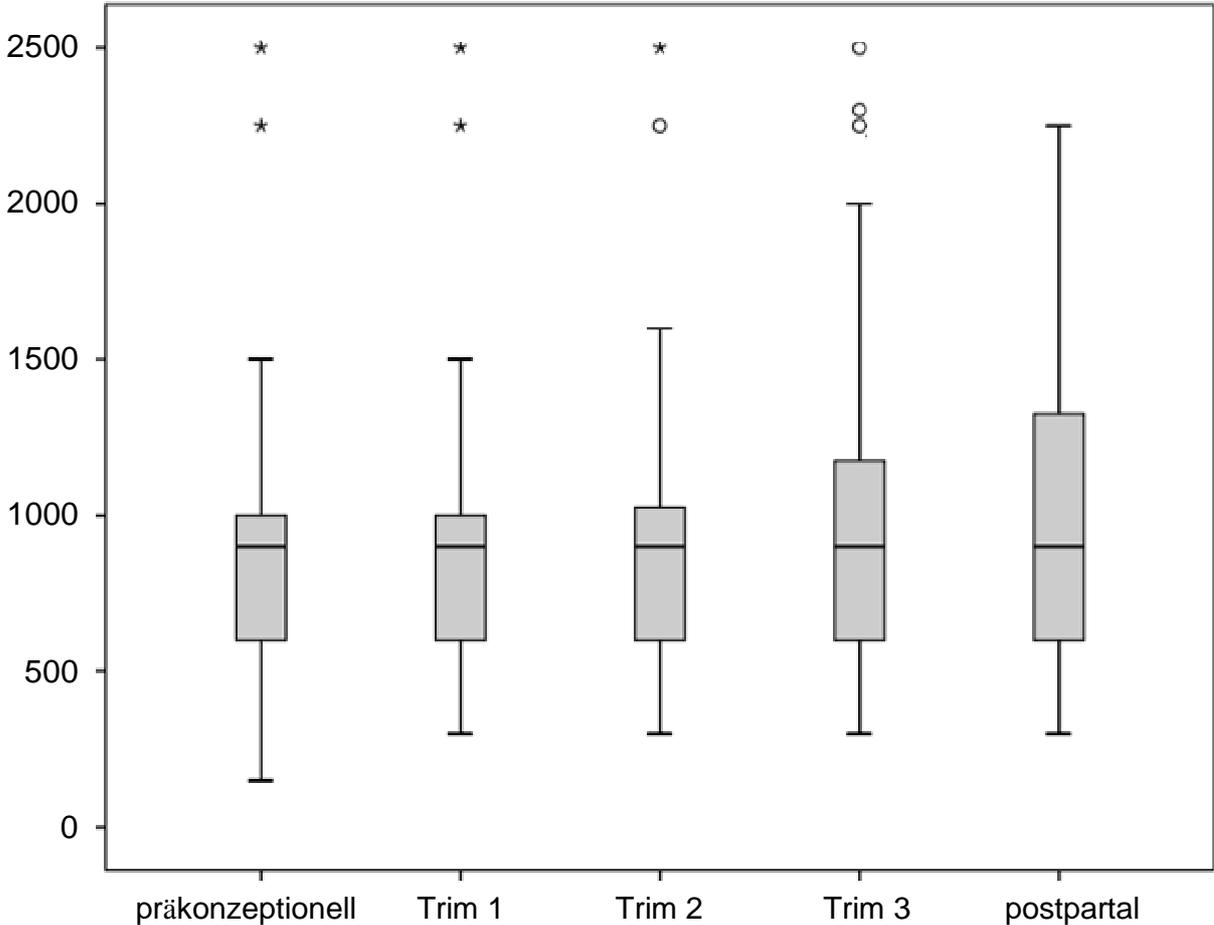
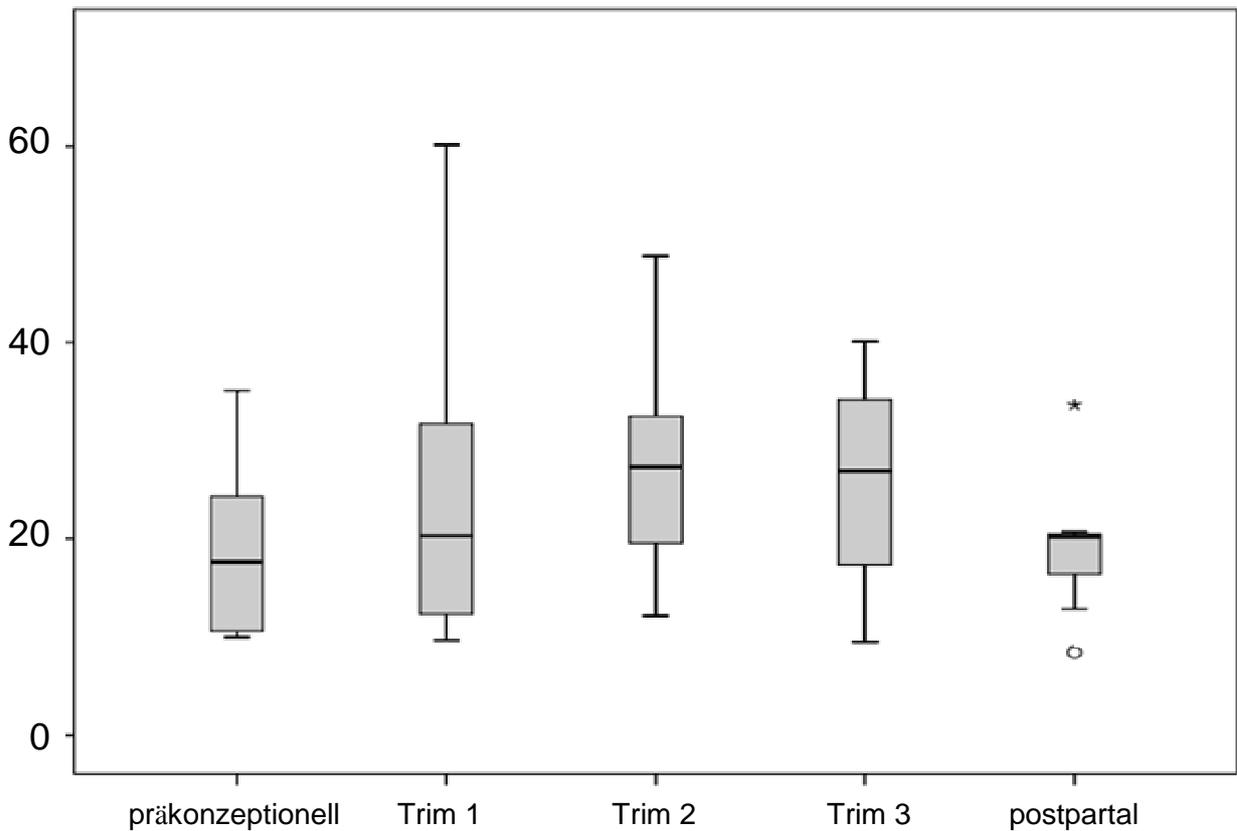


Abb. 10 Valproat-Clearance (l/d)



Tab. 3 Valproat-Dosis und -Clearance

	präkonzeptionell	Trim 1	Trim 2	Trim 3	postpartal
Dosis mg/d Mittelwert (SD)	884 (467)	882 (449)	910 (456)	983 (511)	989 (458)
Clearance l/d Mittelwert (SD)	17,8 (9,2)	24,7 (33,4)	32,2 (37,3)	25,7 (11,8)	19,1 (7,6)

Tab. 4 VPA-Dosierung, Signifikanzen

	Trim 1	Trim 2	Trim 3	postpartal
präkonzeptionell	n.s.	n.s.	0,001	0,002
Trim 1		n.s.	0,001	0,003
Trim 2			0,001	0,004
Trim 3				n.s.

Tab. 5 VPA-Clearance, Signifikanzen

	Trim 1	Trim 2	Trim 3	postpartal
präkonzeptionell	n.s.	0,009	<0,001	n.s.
Trim 1		0,007	0,003	n.s.
Trim 2			n.s.	0,023
Trim 3				0,026

In der Carbamazepin-Gruppe wurde im dritten Trimenon sowie postpartal eine signifikante Dosisänderung in Form einer Erhöhung durchgeführt. Eine signifikante Veränderung der Carbamazepin-Clearance lag im ersten Trimenon im Vgl. zur präkonzeptionellen Clearance vor. Hier zeigte sich ein Anstieg der Clearance *Abb. 11 und 12, Tab. 6, 7 und 8.*

Abb. 11 Carbamazepin-Dosierung (mg/d)

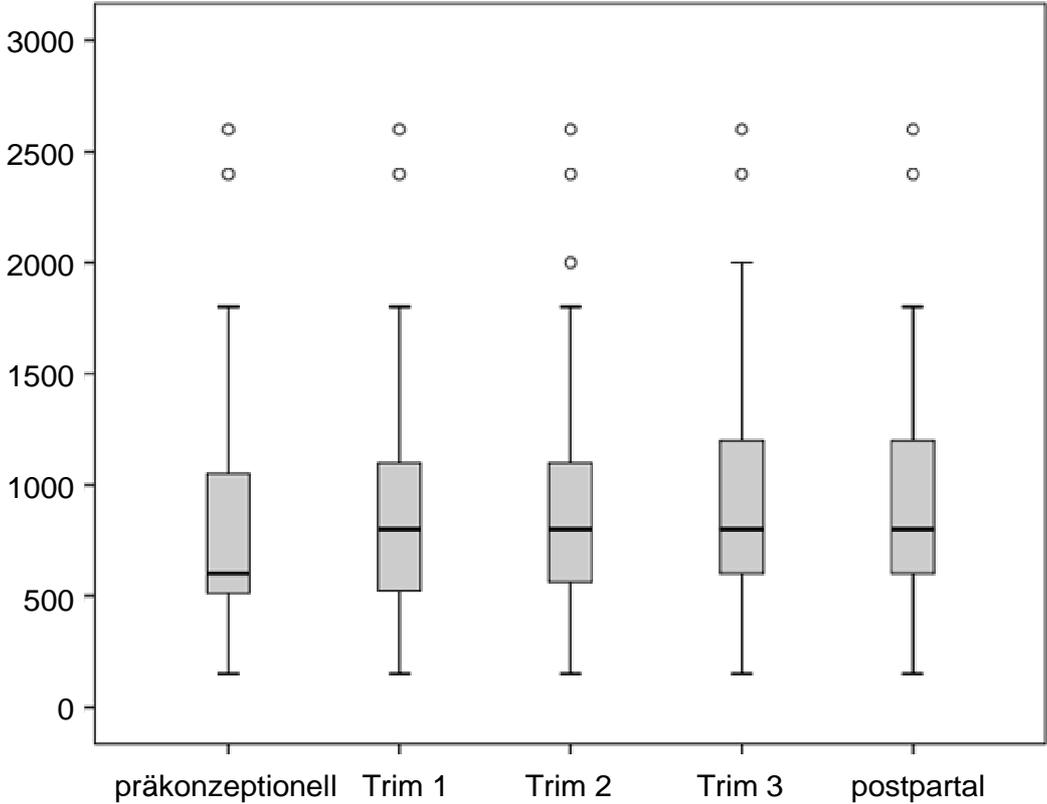
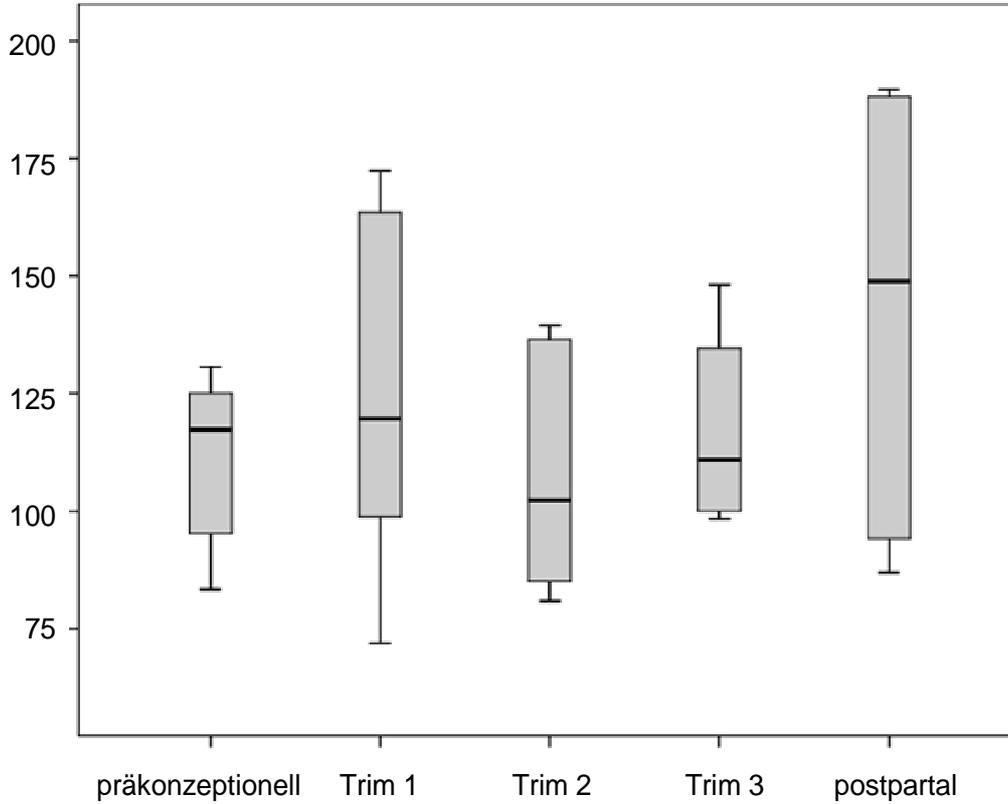


Abb. 12 Carbamazepin-Clearance (l/d)



Tab. 6 Carbamazepin-Dosis und -Clearance

	präkonzeptionell	Trim 1	Trim 2	Trim 3	postpartal
Dosis mg/d Mittelwert (SD)	814 (511)	809 (499)	825 (506)	881 (521)	883 (509)
Clearance l/d Mittelwert (SD)	106,1 (51,4)	110,5 (36,9)	112,6 (46,8)	111,8 (29,5)	126,9 (49,4)

Tab. 7 CBZ-Dosierung, Signifikanzen

	Trim 1	Trim 2	Trim 3	postpartal
präkonzeptionell	n.s.	n.s.	0,009	0,043
Trim 1		n.s.	0,001	0,011
Trim 2			0,001	0,046
Trim 3				n.s.

Tab. 8 CBZ-Clearance, Signifikanzen

	Trim 1	Trim 2	Trim 3	postpartal
präkonzeptionell	0,017	n.s.	n.s.	n.s.
Trim 1		n.s.	n.s.	n.s.
Trim 2			n.s.	n.s.
Trim 3				n.s.

Die Tagesdosis der mit Lamotrigin behandelten Patientinnen wurde in allen Beobachtungszeiträumen signifikant verändert. Während der Schwangerschaft lag ein kontinuierlicher Anstieg der Dosis vor. Die postpartale Lamotrigindosis wurde im Vgl. zum dritten Trimenon signifikant reduziert, lag jedoch noch oberhalb der Dosierungen präkonzeptionell und des ersten Trimenons.

Die Lamotrigin-Clearance stieg in der Schwangerschaft gemessen an der präkonzeptionellen Clearance stetig an, erreichte im dritten Trimenon im Vgl. zum 2. Trimenon jedoch kein Signifikanzniveau. Postpartal kam es zu einem deutlichen Abfall der Clearance, der sich von der in allen vorherigen Zeiträumen unterschied und auch signifikant unterhalb der präkonzeptionellen Clearance lag *Abb 13 und 14, Tab. 9, 10 und 11.*

Abb. 13 Lamotrigin-Dosierung (mg/d)

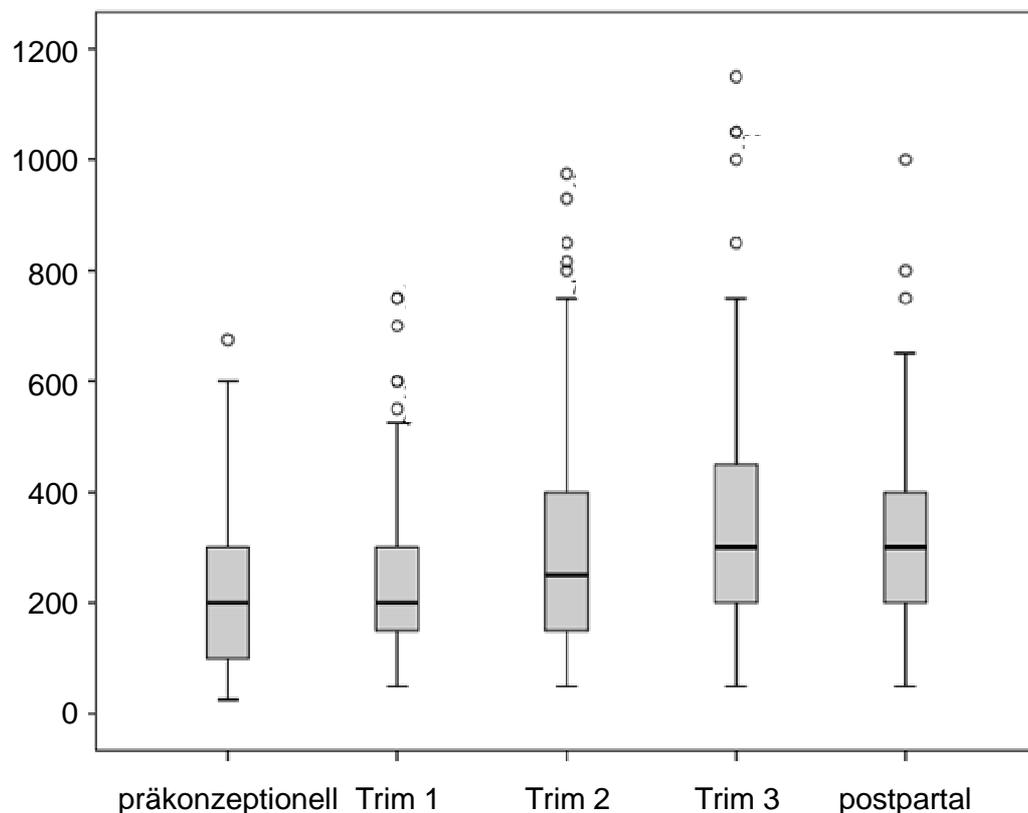
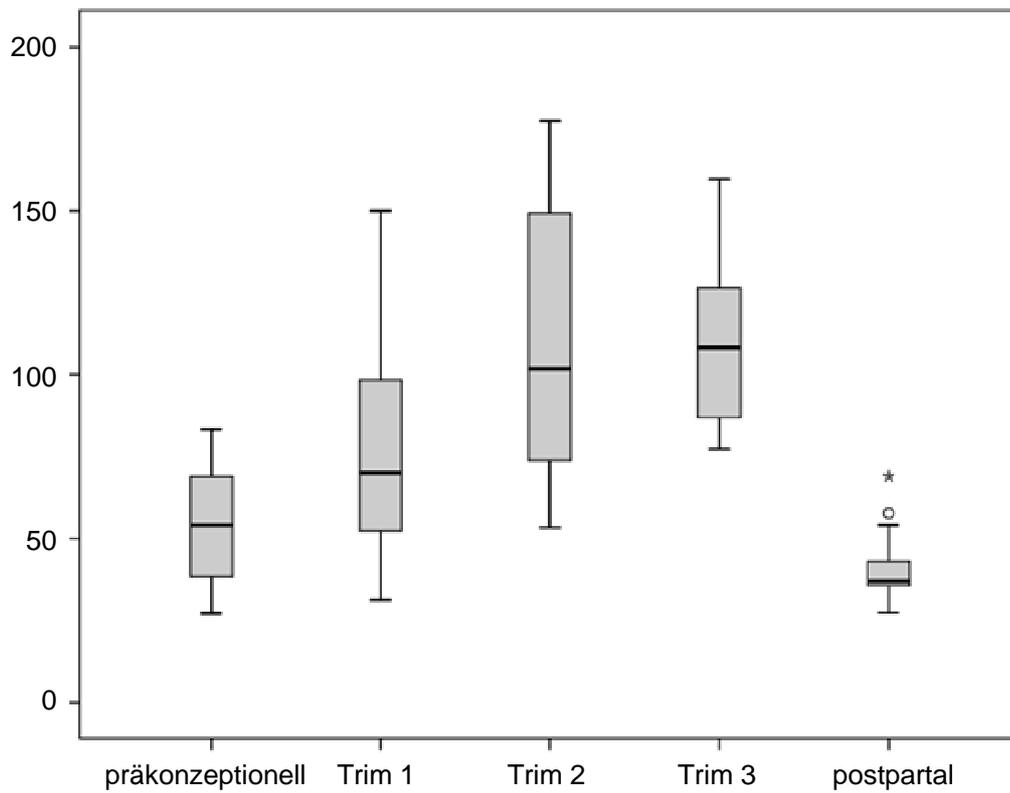


Abb. 14 Lamotrigin-Clearance (l/d)



Tab. 9 Lamotrigin-Dosis und -Clearance

	präkonzeptionell	Trim 1	Trim 2	Trim 3	postpartal
Dosis mg/d Mittelwert (SD)	229 (143)	251 (164)	300 (215)	351 (247)	308 (194)
Clearance l/d Mittelwert (SD)	54,9 (22,9)	84,8 (42,8)	111 (44,9)	124,5 (51,7)	47,5 (24,1)

Tab. 10 LTG-Dosierung, Signifikanzen

	Trim 1	Trim 2	Trim 3	postpartal
präkonzeptionell	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
Trim 1		<0,001	<0,001	<0,001
Trim 2			<0,001	n.s.
Trim 3				<0,001

Tab. 11 LTG-Clearance, Signifikanzen

	Trim 1	Trim 2	Trim 3	postpartal
präkonzeptionell	<0,001	<0,001	<0,001	0,036
Trim 1		0,002	0,002	0,001
Trim 2			n.s.	<0,001
Trim 3				<0,001

In der Lamotrigin-Niedrigdosisgruppe ($\leq 200\text{mg/d}$ im 1. Trimenon, $n=50$) zeigte sich bereits im 1. Trimenon ein signifikanter Anstieg der Clearance im Vergleich zu präkonzeptionellen Werten. Im Verlauf der Schwangerschaft stieg die Clearance zwar weiterhin tendenziell an, ohne jedoch gemessen am vorherigen Trimenon Signifikanzniveau zu erreichen. Erst die postpartale Clearance fiel im Vgl. zum 3. Trimenon signifikant ab und erreichte dann erneut das Level der präkonzeptionellen Clearance.

Bei den Patientinnen der Lamotrigin-Hochdosisgruppe ($>200\text{mg/d}$ im 1. Trimenon, $n=28$) kam es erst ab dem 2. Trimenon zu einem signifikanten Anstieg der Clearance. Auch postpartal änderte sich die Clearance signifikant, in dem sie so deutlich abfiel, daß sie auch im Vgl. zur präkonzeptionellen Clearance signifikant erniedrigt war *Tab. 12 und 13*.

Tab. 12 LTG-Clearance ($\leq 200\text{mg/d}$),
Signifikanzen

	Trim 1	Trim 2	Trim 3	postpartal
präkonzeptionell	0,001	0,004	0,003	n.s.
Trim 1		n.s.	n.s.	n.s.
Trim 2			n.s.	0,006
Trim 3				0,001

Tab. 13 LTG-Clearance ($>200\text{mg/d}$),
Signifikanzen

	Trim 1	Trim 2	Trim 3	postpartal
präkonzeptionell	n.s.	0,001	0,001	0,037
Trim 1		0,003	0,004	0,008
Trim 2			n.s.	0,002
Trim 3				0,001

4. DISKUSSION

Die Behandlung schwangerer Epilepsiepatientinnen sowie von Epilepsiepatientinnen mit Kinderwunsch stellt aufgrund des inhärenten Dilemmas eine besondere Herausforderung dar. Aufgrund der von der Dosis und Anzahl der Präparate abhängigen Malformationsrate bei Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter [Adab et al. 2004; Meador et al. 2009; Tomson et al. 2011; Vinten et al. 2005] ist die oberste Prämisse zur Minimierung des Fehlbildungsrisikos die Indikationsprüfung und ggf. Umstellung bzw. Dosisreduktion der Antikonvulsiva vor Eintritt der Schwangerschaft. Dem gegenüber steht jedoch das Ziel der optimierten Anfallskontrolle zur Vermeidung anfallsassoziierter Komplikationen für Mutter und Kind.

Lamotrigin (44%), Valproat (22%) und Carbamazepin (19%) werden am häufigsten in der monotherapeutischen Behandlung schwangerer Epilepsiepatientinnen eingesetzt [Schmitz 2010]. In der Behandlung fokaler Epilepsien werden Carbamazepin und Lamotrigin im Hinblick auf ihre Wirksamkeit als gleichwertig erachtet, wobei Lamotrigin die bessere Verträglichkeit zeigte [Marson et al. 2007a]. Bei generalisierten Epilepsien erwies sich Valproat wirksamer als Lamotrigin [Marson et al. 2007b]. Carbamazepin kann eine Verschlechterung der Anfallssituation generalisierter Anfälle bewirken und wird in der Therapie generalisierter Epilepsien daher in der Regel nicht eingesetzt [Genton et al. 2000; Prasad et al. 2003]. Die Teratogenitätsprofile dieser Präparate in Monotherapie wurden in den vergangenen Jahren in mehreren großen Kohortenstudien sorgfältig untersucht [Morrow et al. 2006; Tomson et al. 2011]. Hier zeigte Lamotrigin mit 2,9% das niedrigste Fehlbildungsrisiko und Carbamazepin mit 5,6% eine relativ niedrige Fehlbildungsrate. Bei Valproat fand sich jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko für große Malformationen (9,8%) bei intrauterin exponierten Kindern. Alle drei Präparate zeigten einen dosisabhängigen Anstieg des Fehlbildungsrisikos [Tomson et al. 2011]. Bei Kindern Valproat-behandelter Schwangerer besteht zudem ein erhöhtes Risiko kognitiver Entwicklungsverzögerungen [Adab et al. 2004; Meador et al. 2009; Vinten et al. 2005].

In der Abwägung der optimalen Therapie in der Schwangerschaft ist die Anfallskontrolle der Antikonvulsiva in den letzten Jahren vermehrt ins Interesse klinischer Forschung gerückt. Bisherige Publikationen beschreiben die zuverlässigste Anfallskontrolle unter Valproat (76,2% anfallsfrei), während 65,7% der Carbamazepin behandelten Schwangeren und nur 56,7% der Lamotrigin-Gruppe anfallsfrei waren [EURAP study

group 2006a]. Die unzureichende Anfallskontrolle von Lamotrigin wurde v.a. im Kontext der veränderten Pharmakokinetik mit relevantem Anstieg der Clearance im Verlauf der Schwangerschaft interpretiert [de Haan et al. 2004; Fotopoulou et al. 2009; Pennell et al. 2004; Pennell et al. 2008; Petrenaite et al. 2005; Sabers und Petrenaite 2009; Tomson et al. 1997; Tran et al. 2002].

Bisherige Studien zur Anfallskontrolle und Pharmakokinetik weisen jedoch methodische Schwächen auf: So fehlt in der Publikation zur Anfallskontrolle der EURAP-Kohorte (n=1.956) eine präkonzeptionelle Baseline, so dass eine tatsächliche Änderung der Anfallssituation mit Beginn der Schwangerschaft nicht beurteilt werden kann. Darüberhinaus sind keine Aussagen über Korrelationen zu möglichen pharmakokinetischen Veränderungen möglich, da keine Serumkonzentrationen erhoben wurden [EURAP study group 2006e]. Weitere Publikationen zu Anfallskontrolle und Pharmakokinetik beschränken sich auf die Untersuchung von Lamotrigin-behandelten Schwangeren mit kleinen Fallzahlen [de Haan et al. 2004; Fotopoulou et al. 2009; Pennell et al. 2004; Pennell et al. 2008; Petrenaite et al. 2005; Sabers und Petrenaite 2009; Tomson et al. 1997; Tran et al. 2002]. Zu Therapiegewohnheiten in der Schwangerschaft mit Bezug auf Dosisänderungen liegen kaum publizierte Daten vor. In der vorliegenden Studie wurden, soweit bekannt, erstmals umfassende Daten zu Anfallskontrolle, Dosismodifikationen und Pharmakokinetik präkonzeptionell, in der Schwangerschaft und postpartal bei den drei häufigsten in der Schwangerschaft eingesetzten Monotherapien Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin untersucht.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Verteilung der Stichprobe

Die Verteilung der Stichprobe auf die drei Behandlungsgruppen zeigt hinsichtlich Alter der Patientinnen bei Geburt (30 +/- 5,7J) und Schwangerschaftsdauer (39+/-2,6 SSW) eine homogene Verteilung. In der gesamten Stichprobenpopulation zeigt sich mit 56% ein signifikantes Überwiegen fokaler Epilepsien (p=0,005), dennoch ist der Anteil der generalisierten Epilepsien mit 42% höher als die in vorherigen epidemiologischen Kohortenstudien berichtete Prävalenz von idiopathischen generalisierten Epilepsien, die bei 6,4-34,5% lag [Jallon und Latour 2005]. Dies ist aufgrund der alterabhängigen Inzidenz generalisierter Epilepsien höchstwahrscheinlich auf die Altersstruktur der Patientinnen mit Selektion junger Erwachsener zurückzuführen. In der Verteilung der

Fallzahlen in den drei Behandlungssubgruppen liegt die größte Anzahl in der Lamotrigingruppe vor. Dies entspricht dem bundesweit etablierten Vorgehen, vorzugsweise Lamotrigin bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch einzusetzen [Schmitz 2010]. Die unterschiedliche Repräsentation von Epilepsietyp und Ätiologie mit Überwiegen von idiopathischen generalisierten Epilepsien bei Valproat und fokalen Epilepsien bei Carbamazepin erscheint im Kontext des Indikations-/Zulassungs- und Wirksamkeitspektrums von Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin schlüssig. Interessant ist, dass vor dem Hintergrund der erhöhten Teratogenität von Valproat trotz wirksamerer Alternativen 11,1% der Valproat-behandelten Patientinnen an einer fokalen Epilepsie erkrankt sind. Ebenso ist es bemerkenswert, dass 10,2% der Patientinnen in der Carbamazepin-Gruppe als generalisierte Epilepsie klassifiziert werden, wenngleich Carbamazepin hier allenfalls als Reservemedikament gilt. Da die Patientinnen durch epileptologisch spezialisierte Behandler eingeschlossen wurden, ist die Therapie mit Valproat bei fokaler Epilepsie entgegen den Schwangerschaftsempfehlungen möglicherweise durch ungeplante Schwangerschaften oder Zuweisungen von extern nach Eintritt der Schwangerschaft zu erklären, auf die auch die Behandlung generalisierter Epilepsien mit Carbamazepin außerhalb des Indikationsspektrums zurückgeführt werden könnte.

4.1.2 Anfallskontrolle

In der Gesamtkohorte war der Anteil der anfallsfreien Patientinnen in der Schwangerschaft mit 65,5% höher als in der bisher umfassendsten Publikation zur Anfallskontrolle in der Schwangerschaft, in der 58,3% der Schwangeren keine Anfälle hatten [EURAP study group 2006f]. Zwar war der Anteil der Patientinnen mit Anfällen präkonzeptionell mit 42,5% um 8,5% höher als in der Schwangerschaft, aufgrund der unterschiedlichen Dauer [12 Monate (52 Wochen) vs. 39+/-2,6 SSW] kann hier jedoch nicht von einem Abfall der kumulativen Inzidenz von epileptischen Anfällen gesprochen werden.

Die Anfallskontrolle der drei untersuchten Präparate zeigte präkonzeptionell und im Verlauf der gesamten Schwangerschaft zwischen Valproat und Lamotrigin einen signifikanten Unterschied mit deutlich mehr anfallsfreien Frauen in der Valproatgruppe (präkonzeptionell: VPA: 65,1%; LTG: 48,2%, Schwangerschaft VPA: 79,4%; LTG: 53,8%). In dieser Studie wurde also auch im Vgl. zur präkonzeptionellen Baseline die ungünstige Anfallskontrolle von Lamotrigin in der Schwangerschaft bestätigt. Unter

Berücksichtigung des Anfallstyps kam es v.a. im dritten Trimenon zu einem vermehrten Anteil von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen unter Lamotrigin-Therapie im Vergleich zu Valproat. Dies ist im Hinblick auf anfallsassoziierte Komplikationen für Mutter und Kind besonders kritisch zu sehen. Postpartal hingegen waren in der Carbamazepingruppe signifikant mehr Patientinnen von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen betroffen als unter Lamotrigintherapie, was möglicherweise auf den erhöhten Anteil eigeninitiativer Carbamazepindosisreduktionen zurückzuführen ist.

Die Anfallsfrequenzänderung und auch die Anfallsfrequenzzunahme im Vergleich zur präkonzeptionellen Baseline war zwar vom ersten Trimenon bis postpartal in der Valproatgruppe am niedrigsten, unterschied sich jedoch nur im ersten Trimenon signifikant von der Lamotrigin-behandelten Frauen. Berichte über eine Verschlechterung der Anfallsfrequenz der Lamotrigin-behandelten Schwangeren in 39-91% konnten also nicht bestätigt werden [Pennell et al. 2008; Petrenaite et al. 2005; Tran et al. 2002]. In der Subgruppenanalyse der Lamotrigindosierungsgruppen (low dose $\leq 200\text{mg/d}$; high dose $>200\text{mg/d}$) lag in der Niedrigdosisgruppe ein signifikant höherer Anteil anfallsfreier Frauen sowohl präkonzeptionell, als auch in der Schwangerschaft und postpartal vor. Interessanterweise lag jedoch kein Unterschied in der Häufigkeit von Patientinnen mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen vor, sondern lediglich Frauen mit anderen Anfallsformen waren in der Hochdosisgruppe vom ersten bis dritten Trimenon häufiger. Da die zu Beginn der Schwangerschaft höhere Tagesdosis vermutlich Ausdruck einer per se schwerer behandelbaren Epilepsie ist, erscheint der höhere Anteil an Patientinnen mit Anfällen im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal konsistent. Die schlechtere Anfallkontrolle der Hochdosisgruppe von anderen Anfallsformen (nicht generalisiert tonisch-klonisch) wäre z.B. durch den Einsatz bei Frauen mit juveniler myoklonischer Epilepsie zu erklären, da Lamotrigin hier zwar eine gute Wirksamkeit auf die generalisierten tonisch-klonischen Anfälle aufweist, myoklonische Anfälle jedoch häufig nur unzureichend kontrolliert werden bzw. in 5-14% der Fälle noch verstärkt werden können [Morris et al. 2004; Prasad et al. 2003]. Da im Rahmen der Erhebung des vorliegenden Epilepsietyps jedoch keine definierten Epilepsiesyndrome erfasst wurden, kann diese Hypothese anhand der vorliegenden Daten nicht erhärtet werden.

Da sich die Anfallkontrolle der drei Präparate in der Gruppe der präkonzeptionell anfallsfreien Frauen im weiteren Verlauf nicht signifikant unterschied und es zu keinem relevanten Anstieg der Anfallsfrequenz kam, kann der präkonzeptionellen Anfallsfreiheit

eine prädiktive Aussagekraft beigemessen werden, die auch in vorherigen Studien berichtet wurde [Vajda et al. 2008].

In der Gruppe der Patientinnen mit fokalen Epilepsien fand sich sowohl präkonzeptionell als auch im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal im Vergleich zu den generalisierten Epilepsien ein höherer Anteil an Frauen mit epileptischen Anfällen, was im Kontext der günstigeren Prognose von generalisierten Epilepsien und dem guten Ansprechen auf antikonvulsive Medikation schlüssig ist [Sander 1993; Sillanpää et al. 1998] und ebenfalls vorherigen Beobachtungen entspricht [EURAP study group 2006i]. Da sich aufgrund des unterschiedlichen Indikationsspektrums der drei Präparate jedoch eine ungleiche Verteilung der Epilepsietypen in den Behandlungsgruppen findet, stellt der Epilepsietyp einen möglichen Confounder für die Anfallkontrolle der Präparate da. Um dieses Confounding-by-indication zu kontrollieren, wurde für den Epilepsietyp stratifiziert. Zwar zeigte Valproat bei den fokalen Epilepsien präkonzeptionell und in der Schwangerschaft tendenziell die beste Anfallkontrolle im Hinblick auf die Anfallsfreiheit, ohne dass jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag. Postpartal verhielt sich die Anfallkontrolle jedoch reziprok. Mit Berücksichtigung der niedrigen Fallzahl in der Valproatgruppe sind deren Daten jedoch als mäßig belastbar anzusehen. Unter den generalisierten Epilepsien zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Anfallkontrolle der Präparate, so dass die günstige Anfallkontrolle unter Valproat zu einem gewissen Ausmaß dem Confounding durch den hohen Anteil generalisierter Epilepsien in der Valproatgruppe zuzuschreiben sein dürfte. Eine Stratifizierung nach Epilepsietyp innerhalb der Valproatgruppe wurde aufgrund der geringen Fallzahl der Patientinnen mit fokalen Epilepsien (n=7) mit entsprechender Artefaktanfälligkeit und zweifelhafter Aussagekraft nicht durchgeführt.

4.1.3 Änderungen der Dosierung

In den 12 Monaten präkonzeptionell war bei 16% der Epilepsiepatientinnen eine Umstellung der antikonvulsiven Therapie mit Wechsel des Präparates erfolgt. Hierbei fällt auf, dass die Mehrheit (64,5%) auf Lamotrigin umgestellt wurde, so dass letztlich ein Viertel der mit Lamotrigin behandelten Schwangeren im Jahr vor Eintritt der Schwangerschaft erst auf dieses Medikament eingestellt worden waren. Wahrscheinlich wurden diese Patientinnen wegen des günstigen Teratogenitätsprofils zur Vorbereitung einer geplanten Schwangerschaft gezielt auf Lamotrigin umgestellt. Die Tatsache, dass 85% der auf Lamotrigin umgestellten Frauen zu Beginn der Schwangerschaft in einer

niedrigen Tagesdosis ($\leq 200\text{mg/d}$) behandelt wurden und maximal 12 Monate nach Umstellung der Therapie bereits schwanger waren, legt nahe, dass die Anfallskontrolle noch nicht sicher beurteilt werden konnte und diese Patientinnen perspektivisch noch einer Therapieoptimierung bedurft hätten bzw. sich noch in einer geplanten Aufdosierungsphase befanden.

In allen drei Beobachtungszeiträumen fand sich in der Lamotrigingruppe der höchste Anteil von Patientinnen mit Dosisänderungen, wobei dies präkonzeptionell und im Verlauf der Schwangerschaft häufiger Dosiserhöhungen und postpartal signifikant mehr Dosisreduktionen waren. Der Anteil von Patientinnen mit Dosiserhöhungen in der Schwangerschaft in der Lamotrigingruppe lag mit 66,7% deutlich niedriger als die in einer Fallserie berichteten 91,7% [Tran et al. 2002], die im Kontext der geringen Fallzahl ($n=12$) dieser Serie hinterfragt werden müssen.

Ein longitudinaler Vergleich der Anzahl der Dosisänderungen in den einzelnen Behandlungsgruppen ist aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Beobachtungszeiträume der kumulativen Inzidenzen methodisch nicht möglich. Der Verlauf der Dosierungen wird vielmehr aus der mittleren Tagesdosis der drei Präparate in den fünf Beobachtungszeiträumen ersichtlich. In der Valproatgruppe lag zu Beginn der Schwangerschaft eine mittlere Tagesdosis von 881,75mg vor, die im 3. Trimenon im Vergleich zu präkonzeptionell, zum ersten und zweiten Trimenon signifikant erhöht wurde und postpartal auf diesem Level stabil blieb. Die gleiche Dynamik mit Aufdosierung im 3. Trimenon zeigte sich bei Carbamazepin, das zu Beginn des ersten Trimenons mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 808,9mg gegeben wurde. Hier fällt auf, dass sich der relativ hohe Anteil an Frauen mit einer postpartalen Carbamazepindosisreduktion nicht in einem signifikanten Abfall der mittleren Tagesdosis postpartal abbildet, so dass das Ausmaß der jeweiligen Reduktion gering gewesen sein muß. Die Lamotrigindosis, die zu Beginn der Schwangerschaft im Mittel bei 251,44mg/d lag, wurde ab dem ersten Trimenon bis einschließlich drittem Trimenon in jedem Abschnitt im Vergleich zum Vorherigen signifikant erhöht und postpartal signifikant reduziert, was konsistent zu den kumulativen Inzidenzen der Dosisänderungen in den Beobachtungszeiträumen ist.

Da eine chronologische Reihenfolge von Dosiserhöhung und möglichem Anfallsrezidiv bzw. Serumkonzentrationsmessung den EURAP-Daten im jeweiligen Beobachtungszeitraum nicht zu entnehmen ist, erlaubt die alleinige Assoziation von Dosiserhöhung und Anfallsrezidiv oder Serumkonzentrationsänderung keine kausalen

Rückschlüsse. Zudem finden sich auch unter Experten aufgrund fehlender Behandlungsstandards im Umgang mit der problematischen Pharmakokinetik von Lamotrigin heterogene Therapiekonzepte (prophylaktische Dosiserhöhung bei Abfall der Serumkonzentration bzw. reaktive Erhöhung der Dosis erst im Falle eines Anfallsrezidivs). Die erhobenen Angaben über Gründe der Dosismodifikation geben jedoch Einblick in die Motivation und zugrunde liegende Ursache. Hier zeigt sich, dass präkonzeptionell bei den Valproat- und Lamotrigin-behandelten Patientinnen mehrheitlich die Planung/Vorbereitung einer Schwangerschaft als Gründe einer Dosisänderung genannt wurden, wobei dies in der Lamotrigingruppe mit der Angabe der Neueinstellung auf Lamotrigin zum gleichen Anteil einherging. Somit führte die Ratio „Therapieoptimierung vor geplanter Schwangerschaft“ präkonzeptionell bei Valproat und Lamotrigin zu unterschiedlichen Konsequenzen – Dosisreduktion bei Valproat und –erhöhung bei Lamotrigin. Der häufigste genannte Grund für eine präkonzeptionelle Carbamazepindosisänderung war dagegen ein Anfallsrezidiv. In der gesamten Schwangerschaft wurden Dosismodifikationen in allen drei Gruppen am häufigsten aus den gleichen Gründen - Anfallsrezidiv und niedrige Serumkonzentration - durchgeführt, wobei diese bei Valproat insgesamt seltener angeführt wurden (22,7% und 18,2%) als bei Carbamazepin (jeweils 36,8%) und Lamotrigin (38,2% und 41,8%). Der häufigste Grund für eine postpartale Dosisänderung in der Valproatgruppe war ein Anfallsrezidiv (42,9%), was aufgrund der vermehrten Repräsentation generalisierter Epilepsien unter Valproat-behandelten Frauen im Kontext der Vulnerabilität generalisierter Epilepsien womöglich auf das Schlafdefizit im Wochenbett zurückgeführt werden kann. Schlüssig zu dem hohen Anteil an Dosisreduktionen unter den Dosisveränderungen bei Carbamazepin und Lamotrigin postpartal wurde hier als Grund Eigenverantwortlichkeit der Patientin (CBZ; 36,4%) und hohe Serumkonzentration bzw. Intoxikation (LTG; 35,5%) angegeben. Der beschriebene Anstieg der Frequenz aller Anfälle und speziell generalisierter tonisch-klonischer Anfälle in der Carbamazepingruppe ist daher wahrscheinlich auf den erhöhten Anteil eigenverantwortlicher Dosisreduktionen zurückzuführen. Einschränkend ist zu erwähnen, dass in der Erhebung der Angaben Mehrfachnennungen möglich waren und aufgrund der retrospektiven Erfassung der Gründe aus den Patientenakten von einem Informationsbias auszugehen ist, da nur in einem Teil der Fälle entsprechende Daten dokumentiert waren.

In der Gruppe der Lamotrigin-behandelten Frauen fand sich im Vergleich der Frauen mit einer stabilen Dosis präkonzeptionell zu den Patientinnen, deren Lamotrigin-Dosis präkonzeptionell verändert worden war, ein signifikanter Unterschied in der präkonzeptionellen Anfallsituation dahingehend, dass bei deutlich mehr Patientinnen mit Dosisänderungen präkonzeptionell Anfälle auftraten (70%; stabile LTG-Dosis: 24,3%). Ein kausaler Zusammenhang, ob diese Dosismodifikationen reaktiv auf ein Anfallsrezidiv durchgeführt wurden oder es infolge einer Dosisveränderung (respektive –reduktion) zu einem epileptischen Anfall kam, lässt sich jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht erschließen. Da sich die Anfallskontrolle in den Schwangerschaftstrimena und postpartal zwischen beiden Gruppen jedoch nicht signifikant unterschied, scheint eine präkonzeptionelle Lamotrigin-Dosisänderung keine prädiktive Aussagekraft für die Anfallssituation in der Schwangerschaft zu haben. Es zeigt sich jedoch eine Assoziation zwischen Lamotrigin-Dosisänderung im Verlauf der Schwangerschaft und einem signifikant erhöhten Anteil von Patientinnen mit Anfällen sowohl präkonzeptionell, als auch in jedem Schwangerschaftstrimenon. Eine Kausalattribution kann jedoch nicht zwangsweise abgeleitet werden.

4.1.4 Pharmakokinetik

Bei allen drei untersuchten Antikonvulsiva lag eine signifikante Veränderung der Clearance vor: Die Valproat-Clearance stieg im zweiten Trimenon an und fiel postpartal im Vergleich zum zweiten und dritten Trimenon erneut signifikant ab. Möglicherweise aufgrund der Serumkonzentrationsabfälle im zweiten Trimenon wurde die mittlere Valproat-Tagesdosis ab dem dritten Trimenon erhöht, eine relevante Anfallsfrequenzänderung im Vergleich zur präkonzeptionellen baseline lag jedoch nicht vor. Die Zunahme der Clearance von Valproat im Verlauf der Schwangerschaft wurde bereits zuvor beschrieben, wobei der deutlichste Anstieg hier im letzten Monat der Schwangerschaft vorlag [Otani 1985; Philbert et al. 1985]. Offenbar ist diese Zunahme der Gesamt-Clearance jedoch nicht von klinischer Relevanz, was entweder auf die kompensatorische Dosiserhöhung zurückgeführt werden kann, wahrscheinlicher jedoch im Zusammenhang mit dem beschriebenen Anstieg des freien Valproatanteils als Ausdruck der verminderten Proteinbindung zu werten ist [Yerby et al. 1992]. Ein Abfall der Gesamt-Valproatclearance postpartal wurde bisher nicht beobachtet, ist jedoch am ehesten im Kontext der Normalisierung der Pharmakokinetik nach Ende der Schwangerschaft zu erklären.

Die Carbamazepin-Clearance stieg lediglich im ersten Trimenon transient an und war dann im weiteren Verlauf der Schwangerschaft und postpartal stabil. Die bisherige Datenlage zur Pharmakokinetik von Carbamazepin in der Schwangerschaft ist kontrovers, sowohl eine stabile Clearance [Bardy et al. 1982; Otani 1985; Yerby et al. 1985], als auch statistisch signifikante Clearance-Anstiege [Battino et al. 1982; Dam et al. 1979; Lander et al. 1981; Yerby et al. 1990] wurden berichtet. Die Erhöhung der mittleren Carbamazepin-Tagesdosis im dritten Trimenon scheint jedoch nicht im Zusammenhang mit einem Abfall der Serumkonzentration zu stehen. Und auch der erhöhte Anteil epileptischer Anfälle postpartal ist nicht als Folge pharmakokinetischer Veränderungen zu werten, sondern am ehesten im Kontext eigeninitiativer Dosisreduktionen in einigen Fällen zu erklären, die sich jedoch nicht in einem signifikanten Abfall der mittleren Tagesdosis postpartal niederschlugen.

Die Lamotrigin-Clearance veränderte sich in jedem der Beobachtungszeiträume signifikant im Vergleich zur präkonzeptionellen baseline: Bereits ab dem ersten Trimenon kam es zu einem signifikanten Anstieg der Clearance, der jedoch im dritten Trimenon im. Vgl zum zweiten Trimenon nicht weiter anstieg und stagnierte. Postpartal fiel die Clearance signifikant ab und lag dann noch signifikant unterhalb des Niveaus der präkonzeptionellen Clearance. Der frühe Anstieg der Lamotrigin-Clearance im Schwangerschaftsverlauf ist im Konsens zu bisherigen Publikationen, die einen maximalen Anstieg im zweiten und dritten Trimenon berichteten. Dieser spiegelt sich in der vorliegenden Kohorte jedoch nur zum Teil wider, da sich die Clearance des dritten Trimenons zwar signifikant von der Clearance präkonzeptionell und im ersten Trimenon unterschied, im Vergleich zum dritten Trimenon jedoch nicht mehr signifikant anstieg. Auch der postpartale Abfall der Lamotrigin-Clearance ist bekannt, bisher wurde jedoch ein derartiger Abfall, der noch signifikant unterhalb der präkonzeptionellen Clearance liegt, nicht beobachtet [de Haan et al. 2004; Fotopoulou et al. 2009; Pennell et al. 2004; Pennell et al. 2008; Petrenaite et al. 2005; Tomson et al. 1997; Tran et al. 2002]. Der deutliche Anstieg der Lamotrigin-Clearance in der Schwangerschaft wird auf eine forcierte Glukuronidierung von Lamotrigin möglicherweise infolge vermehrter Expression von UDP-Glukuronyltransferasen durch steigende Sexualhormonkonzentrationen zurückgeführt [Chen et al. 2005; Öhman et al. 2008; Reimers et al. 2005]. Der im Vergleich zu Valproat und Carbamazepin sowohl präkonzeptionell, als auch in der Schwangerschaft und postpartal deutlich erhöhte Anteil an Dosisänderungen in der Lamotrigingruppe reflektiert sehr wahrscheinlich diese

Änderungen der Clearance im Sinne einer Anpassung der Therapie, wenngleich aus den Daten keine kausalen Zusammenhänge hergestellt werden können, u.a. da innerhalb der Beobachtungszeiträume nicht ersichtlich ist, in welcher Reihenfolge Serumkonzentrationsbestimmung und Dosiserhöhung erfolgt sind.

Die Subgruppenanalyse der Lamotrigin-Hoch- und Niedrigdosisgruppe ergab relevante Unterschiede im Verlauf der Clearance. In der Niedrigdosisgruppe (≤ 200 mg/d im ersten Trimenon) kam es im ersten Trimenon zu einem signifikanten Anstieg der Clearance, die jedoch im weiteren Schwangerschaftsverlauf nicht weiter anstieg und postpartal auf das Level der präkonzeptionellen Clearance abfiel. In der Hochdosisgruppe jedoch (>200 mg/d im ersten Trimenon) trat der Clearance-Anstieg erst im zweiten Trimenon ein und stieg dann im dritten Trimenon nicht weiter an. Die postpartale Clearance fiel signifikant unter das Ausgangsniveau der präkonzeptionellen Clearance ab. Dosisabhängige Induktionsmechanismen des sexualhormoninduzierten forcierten Abbaus könnten hier eine Rolle spielen. Des Weiteren könnte auch die bereits vor der Schwangerschaft bestehende Hochdosis Ausdruck einer möglicherweise pharmakogenetisch determinierten Prädisposition zum rascheren Lamotriginabbau sein, die sich unter Forcierung in der Schwangerschaft verstärkt manifestiert, so dass es postpartal zu einem Rebound-Phänomen kommt. Die Tatsache, dass in der Niedrigdosisgruppe bei signifikant weniger Patientinnen Anfälle in der Schwangerschaft auftreten, könnte Ausdruck der stabileren Pharmakokinetik sein. Auf der anderen Seite kann die erhöhte Dosierung natürlich auch Ausdruck einer weniger leicht behandelbaren Epilepsie sein, die per se mit einem erhöhten Anfallsrisiko einhergeht.

Als Confounder im Sinne eines Pseudoanstiegs der Medikamentenclearance muss eine Medikamenteninadhärenz mit entsprechendem Abfall der Serumkonzentration bedacht werden, die in einem erhöhten Ausmass bei schwangeren Epilepsiepatientinnen beobachtet wurde [Schmidt et al. 1983; Williams et al. 2002]. Im Kontext des günstigen Teratogenitätsprofils von Lamotrigin erscheint es jedoch nicht plausibel, dass Patientinnen mit Medikamentenincompliance aus Sorge um das Ungeborene in dieser Gruppe überrepräsentiert sind.

4.2 Methodische Stärken und Schwächen

Die Daten der vorliegenden Untersuchung wurden im Rahmen einer Beobachtungsstudie im Studiendesign einer ambispektiven Kohortenstudie erhoben.

Häufig werden randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trial, RCT) als Goldstandard der klinischen Forschung bezeichnet, u.a. da sie definitionsgemäß keinen Selektionsbias aufweisen und der Einfluss von Confounding durch die Randomisierung minimiert wird. RCT sind jedoch aufgrund der Notwendigkeit sehr großer Studienpopulationen kein adäquates Mittel zur Untersuchung seltener Ereignisse, wie dem primären Studienziel „Malformationsrate“ der EURAP-Studie [Black 1996]. Darüberhinaus ist eine Randomisierung der Patientinnen zu einem der Antikonvulsiva aus ethischen Gründen nicht vertretbar, da das Equipoise-Prinzip aufgrund bisheriger Kenntnisse über unterschiedliche Malformationsraten und Hinweisen zu Unterschieden in der Anfallskontrolle der Präparate nicht gegeben ist.

In allen Beobachtungsstudien ist das Vorkommen von Bias ein immanentes Problem [Grimes und Schulz 2002]. Die interne Validität von Beobachtungsstudien wird also durch das Ausmaß der unterschiedlichen Formen von Bias determiniert. Als wichtigste Formen sind hier der Selektionsbias, der Informationsbias und das Confounding zu nennen. Die Datenerhebung der vorliegenden Studie durch die behandelnden Epileptologen ist v.a. für die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die allgemeine Population schwangerer Epilepsiepatientinnen relevant und wird entsprechend in der Bewertung der externen Validität der Studie noch diskutiert werden. Ein Selektionsbias im eigentlichen Sinne, der einen asymmetrischen Effekt auf die Zusammensetzung der drei Behandlungsgruppen hat, ist in diesem Kontext jedoch unwahrscheinlich. Ein relevanter Informationsbias der drei Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Angaben der Patientinnen und deren Dokumentation erscheint ebenfalls nachrangig. Zu einem gewissen Ausmaß ist jedoch davon auszugehen, daß ein Informationsbias die Daten und Ergebnisse zur Pharmakokinetik beeinflusst, da nur bei einem Teil der Patientinnen die Serumkonzentration bestimmt worden war. Da der Anteil der Serumkonzentrationsbestimmungen bei allen drei Präparaten jedoch gleich war, ist hier von einem symmetrischen Bias auszugehen. Durch Bestimmung der Serumkonzentrationen in unterschiedlichen Kooperationslaboren der jeweiligen Studienzentren zu mitunter unterschiedlichen Tageszeiten ist ebenfalls keine ungleichmäßige Verzerrung der Ergebnisse der Clearance unter den drei Gruppen zu erwarten, da dies ebenfalls alle drei Gruppen gleichermaßen betrifft.

Das wesentliche methodische Problem dieser Studie ist jedoch Confounding-by-indication. Generalisierte und fokale Epilepsien unterscheiden sich relevant in ihrer Prognose hinsichtlich Therapieresponse und Anfallsfreiheit, die bei idiopathischen

generalisierten Epilepsien günstiger ist [Sillanpää et al. 1998]. Das unterschiedliche Indikationsspektrum von Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin führt jedoch dazu, dass sich in den drei Behandlungsgruppen eine ungleiche Repräsentation der Epilepsietypen findet. Zur Kontrolle dieses Confounders in der Beurteilung der Anfallskontrolle der drei Präparate wurde daher die Methode der Stratifizierung angewendet. Einen Confounder der pharmakokinetischen Daten stellt die erhöhte Medikamentenadhärenz schwangerer Epilepsiepatientinnen aus Sorge vor teratogenen Effekten v.a. in der Frühschwangerschaft dar [Schmidt et al. 1983; Williams et al. 2002]. In diesen Fällen ist jedoch häufig ein Informationsdefizit der Patientinnen anzunehmen, da das grundsätzliche Absetzen der Therapie in der Schwangerschaft nicht medizinisch begründet werden kann [Sabers und Tomson 2009]. Ein asymmetrisches Confounding eines der Präparate auf dem Boden der unterschiedlichen Teratogenitätsprofile ist daher nicht auszuschließen. Ein maßgeblicher Effekt dieses Confounding auf die Pharmakokinetik von Lamotrigin im Sinne eines Pseudoanstiegs der Clearance ist aber gerade wegen des geringen Fehlbildungsrisikos von Lamotrigin nicht wahrscheinlich.

Aufgrund der ambispektiven Datenerfassung mit prospektiver standardisierter Erfragung der Angaben im Rahmen der EURAP-Studie und Erhebung der ergänzenden freidokumentierten Daten aus den Behandlungsakten müssen die Ergebnisse unter Berücksichtigung dieser Unterschiede interpretiert werden.

Vor Eintritt der Schwangerschaft lag keine regelmäßige Datenerfassung zu definierten Zeitpunkten vor, wie es im Rahmen der EURAP-Studie von Bogen A bis D in ca. dreimonatigen Abständen der Fall war. Die Patientinnen stellten sich in unterschiedlichen Abständen in den jeweiligen Epilepsieprechstunden vor, mindestens jedoch einmal pro Jahr. Um eine vollständige Datenerhebung zu gewährleisten, wurde daher für den präkonzeptionellen Beobachtungszeitraum eine Dauer von 12 Monaten festgelegt. So wurde eine Selektion von Patientinnen mit kürzeren Behandlungsabständen aufgrund mutmaßlich schwerwiegenderer Epilepsien vermieden. Allerdings kann so aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Beobachtungszeiträume ein longitudinaler Vergleich kumulativer Inzidenzen nur bedingt erfolgen. Ein Manko vieler bisheriger Publikationen zur Anfallskontrolle ist das Fehlen präkonzeptioneller Daten zur Anfallssituation, so daß als Annäherung u.a. die Daten des ersten Trimenons als baseline definiert wurden [EURAP study group 2006g], was

zu einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse führt. Die präkonzeptionelle Baseline in der vorliegenden Studie ermöglicht dagegen direkte Aussagen zur Anfallsfrequenz- und Clearance-Änderung mit Beginn der Schwangerschaft. Eine unbehandelte Kontrollgruppe nicht schwangerer Epilepsiepatientinnen, die eine Beurteilung im Vergleich zur natürlichen Fluktuation der Anfallsfrequenz und Clearance erlaubt, lag jedoch auch in dieser Studie nicht vor.

Mit ca. 150 erfassten Schwangerschaften/Jahr bei einer kumulativen Inzidenz von ca. 3500 Schwangerschaften/Jahr bei Epilepsiepatientinnen in Deutschland liegt die Rekrutierungsrate der EURAP-Studie in Deutschland bei 4% [Schmitz et al. 2006] und ist damit grundsätzlich optimierbar. Die externe Validität der Studie ist somit von großer Bedeutung, um allgemeingültige Behandlungsempfehlungen ableiten zu können. Die Einschlusskriterien für die retrospektive Zusatzevaluation sehen eine abgeschlossene Datenerfassung bis einschließlich Bogen D (3 Monate postpartal) der EURAP-Studie vor, so dass drop-out- bzw. loss-to-follow-up-Fälle der prospektiven EURAP-Studie keine Berücksichtigung in der vorliegenden Analyse fanden. Da die Bereitschaft und Motivation schwangerer Epilepsiepatientinnen zur Teilnahme an dieser nicht-interventionellen Studie aufgrund eigenen Wunsches nach Information und Beratung sowie der Sorge um das Ungeborene in der Regel hoch ist, sind bei den loss-to-follow-up-Fällen eher unkomplizierte Verläufe, die mit einem Nachlassen des Interesses an der Studie einhergehen, zu erwarten. Die drop-out-Rate aller bis 2010 in die EURAP-Studie eingeschlossener Patientinnen aufgrund von spontanen oder induzierten Aborten, Totgeburten und perinatalen Todesfällen lag bei 13,5% [Schmitz 2010]. Somit sind sowohl die komplikationslosen, als auch die komplikationsreichen Schwangerschaften in der Studienkohorte unterrepräsentiert.

Im Gegensatz zum nordamerikanischen und britischen Schwangerschaftsregister werden die Studienteilnehmerinnen ausschließlich durch die behandelnden Ärzte, in der Regel Neurologen, rekrutiert. Im nordamerikanischen Register werden Schwangerschaften von Patientinnen erfasst, die sich selbstständig telefonisch an die Studienzentrale wenden [Holmes et al. 2004]. Dies setzt ein hohes Maß an Eigeninitiative, Motivation und Informationsniveau voraus und stellt einen relevanten Filter für die Stichprobe und Einschränkungen für deren Generalisierbarkeit dar. Darüberhinaus beinhaltet die direkte Datenerhebung von Patientinnen, die dem Studienteam nicht bekannt sind, einen Informationsbias im Hinblick auf die Validität der

medizinischen Angaben, v.a. im Hinblick auf Epilepsiesyndrom und -ätiologie, Anfallsklassifikation und geburtshilfliche Besonderheiten von Frauen mit eher geringeren Kenntnissen über die Details ihrer Erkrankung. Die Daten der eingeschlossenen Fälle des britischen Schwangerschaftsregisters wurden sowohl durch die Patientinnen selbst, als auch durch deren Ärzte, Hebammen oder behandelnde Krankenschwestern erhoben und an das Register weitergeleitet [Morrow et al. 2006]. Die Reichweite der Rekrutierung wird durch diesen pragmatischen Ansatz zwar erhöht, beinhaltet aufgrund des unterschiedlichen medizinischen Hintergrundwissens der Meldenden jedoch ebenfalls einen relevanten Informationsbias. Die Datendokumentation in der EURAP-Studie durch den behandelnden Arzt anhand des fragebogengestützten Interviews gewährleistet dagegen eine hohe homogene inhaltliche Datenqualität. Zum Ende der Datenerhebung der vorliegenden Untersuchung 2007 waren Patientinnen aus 200 deutschen Studienzentren aus dem gesamten Bundesgebiet an EURAP gemeldet worden. Die Zentren für die retrospektive Datenerhebung der Zusatzevaluation wurden jedoch nicht zufällig, sondern aus Effizienzgründen anhand einer Rekrutierungsrate von $n \geq 10$ im Hinblick auf die Einschlusskriterien geeigneter Patientinnen ausgewählt. Das strukturelle Spektrum der entsprechenden Zentren ($n=7$) erstreckte sich von universitären Spezialambulanzen zu neurologischen Praxen. Zudem wurden geeignete Patientinnen des nationalen österreichischen EURAP-Registers aus Innsbruck eingeschlossen, das als eigenes Zentrum eine große Zahl überregionaler Patientinnen betreut. Auch aufgrund der Besonderheiten der Behandlung von schwangeren Epilepsiepatientinnen werden diese Patientinnen häufig permanent oder transient von Spezialisten behandelt, so dass die Auswahl epileptologisch spezialisierter Zentren nicht automatisch mit einer Selektion schwerer behandelbarer Epilepsien oder komplizierter Schwangerschaftsverläufe einhergeht und von einem breiten Epilepsie- und Schwangerschaftsspektrum auszugehen ist.

Die Zusammensetzung dieser multizentrischen Kohorte wird daher mit den genannten Einschränkungen als repräsentativ im Hinblick auf eine adäquate externe Validität im Kontext der Fragestellung eingeschätzt.

4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die unterschiedliche Anfallskontrolle der untersuchten Präparate in der Schwangerschaft und postpartal unterliegt vielfältigen Einflüssen wie dem zugrunde liegenden Epilepsiesyndrom, präkonzeptioneller Therapieoptimierung und pharmakokinetischen Veränderungen in der Schwangerschaft.

In dieser Arbeit wurde die problematische Anfallskontrolle von Lamotrigin in der Schwangerschaft bestätigt. Es konnte jedoch auch aufgezeigt werden, dass die suboptimale Anfallskontrolle unter Lamotrigin in der Schwangerschaft keine Verschlechterung im Vergleich zur präkonzeptionellen Situation darstellt, sondern teilweise im Kontext einer bereits präkonzeptionell instabilen Behandlungssituation aufgrund kürzlicher Therapiekonversionen zu sehen ist. Bei präkonzeptionell anfallsfreien Frauen kam es auch in der Lamotrigin-Gruppe zu keiner signifikanten Anfallfrequenzverschlechterung in der Schwangerschaft. Auch im Vergleich zur präkonzeptionellen baseline war die Anfallfrequenzänderung der Lamotrigin-behandelten Frauen lediglich im ersten Trimenon im Vergleich zu Valproat erhöht. Die günstige Anfallskontrolle von Valproat ist wahrscheinlich u.a. auf die indikationsbedingte Akkumulation generalisierter Epilepsien zurückzuführen. Ein Unterschied in der Anfallskontrolle generalisierter Epilepsien lag zwischen Valproat und Lamotrigin nicht vor. Der kontinuierliche Anstieg der Lamotrigin-Clearance in der Schwangerschaft schlug sich, womöglich im Kontext der vermehrten Dosiserhöhungen in der Lamotrigingruppe, nicht auf die Anfallsituation im Sinne einer weiteren Verschlechterung nieder. Zudem wurde gezeigt, dass die pharmakokinetischen Veränderungen in der low-dose-Gruppe ($\leq 200\text{mg/d}$) deutlich geringer ausgeprägt waren als in der high-dose-Gruppe ($>200\text{mg/d}$).

Eine Differenzierung zwischen prophylaktischer Dosiserhöhung aufgrund niedriger Serumkonzentration und reaktiver nach Anfallsrezidiv war methodisch nicht möglich. Entsprechende Behandlungsempfehlungen können daher nicht abgeleitet werden. Zur Klärung dieser Frage ist eine Studie mit Randomisierung auf ein prophylaktisches bzw. reaktives Behandlungskonzept nötig.

Lamotrigin ist aufgrund des niedrigen Fehlbildungsrisikos nach intrauteriner Exposition ein Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Frauen mit Kinderwunsch. Trotz der problematischen Pharmakokinetik kann in spezialisierter Behandlung mit Lamotrigin dennoch eine suffiziente Anfallskontrolle in der Schwangerschaft erreicht werden.

Positive Prädiktoren scheinen hier Anfallsfreiheit in den 12 Monaten präkonzeptionell und eine niedrige Lamotrigin-Dosis zu Beginn der Schwangerschaft zu sein.

Für die Subgruppe der Frauen mit juveniler myoklonischer Epilepsie stellt Lamotrigin allerdings weiterhin nur eine suboptimale Alternative zur Valproattherapie dar. Zum einen da Lamotrigin bei diesem Epilepsiesyndrom zwar eine gute Wirkung auf generalisierte tonisch-klonische Anfälle hat, jedoch myoklonische Anfälle nur unzureichend kontrolliert werden oder es sogar zu einer Verschlechterung kommen kann. Darüber hinaus bedarf die Therapie mit Lamotrigin in der Schwangerschaft einer engmaschigen Kooperation und Compliance der Patientin, die bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie aufgrund kognitiver Defizite im Bereich des prospektiven Gedächtnisses problematisch sein kann [Wandschneider et al. 2010]. Eine Alternative könnten hier perspektivisch neuere Antikonvulsiva, wie z.B. Levetiracetam darstellen, die in ersten, methodisch jedoch diskutablen Untersuchungen kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko zu haben scheinen [Molgaard-Nielsen und Hviid 2011]. Belastbare Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Anfallskontrolle neuerer Präparate stehen jedoch aus.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Herausforderung der Behandlung schwangerer Epilepsiepatientinnen und epilepsiekranker Frauen mit Kinderwunsch liegt darin, die optimale Balance zwischen minimalem Fehlbildungsrisiko und optimaler Anfallskontrolle zu finden. Valproat (VPA), Carbamazepin (CBZ) und Lamotrigin (LTG) sind die drei häufigsten monotherapeutisch eingesetzten Antikonvulsiva in der Behandlung schwangerer Epilepsiepatientinnen [Schmitz 2010]. Die Teratogenitätsprofile der einzelnen Antikonvulsiva wurden in den letzten Jahren gut untersucht [Holmes et al. 2004; Morrow et al. 2006; Tomson et al. 2011]. Hier zeigte sich das geringste Fehlbildungsrisiko für LTG (2,9%), eine relativ geringe Fehlbildungsrate von CBZ (5,6%) und ein deutlich erhöhtes Malformationsrisiko für VPA (9,8%). Zudem lag bei allen Präparaten ein dosisabhängiger Anstieg des Fehlbildungsrisikos vor [Tomson et al. 2011]. Für VPA wurde jedoch die zuverlässigste Anfallskontrolle in der Schwangerschaft beschrieben [EURAP study group 2006d]. Antikonvulsiva unterliegen einer veränderten Pharmakokinetik in der Schwangerschaft. Vor allem LTG zeigt einen relevanten Abfall der Serumkonzentration. Bisherige Studien zur Anfallskontrolle und Pharmakokinetik der Antikonvulsiva in der Schwangerschaft lassen eine adäquate präkonzeptionelle baseline vermissen [EURAP study group 2006c], fokussieren auf nur ein Präparat (zumeist LTG) oder weisen kleine Fallzahlen auf [Pennell et al. 2008; Tran et al. 2002]. Systematische Untersuchungen zu Dosismodifikationen in der Schwangerschaft wurden bisher kaum publiziert.

Die Daten der vorliegenden Studie wurden im Rahmen der EURAP-Studie (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy), einer prospektiven Beobachtungsstudie zur Untersuchung substanzspezifischer Malformationsraten von Antikonvulsiva, erhoben. Eingeschlossen wurden schwangere Epilepsiepatientinnen, die mit einer antikonvulsiven Monotherapie mit VPA, CBZ oder LTG behandelt wurden und deren Datenerfassung der EURAP-Studie bis einschliesslich 3 Monate postpartal vollständig vorlag. In Form einer ambispektiven Kohortenstudie wurde ergänzend zu den mit Beginn der Schwangerschaft prospektiv erfragten Angaben der EURAP-Studie ein Zusatzfragenkatalog erstellt, um retrospektiv Informationen zur Anfallssituation präkonzeptionell sowie Dosismodifikationen und Serumkonzentrationen der Antikonvulsiva präkonzeptionell, im Schwangerschaftsverlauf und postpartal aus den Behandlungsakten zu ermitteln und zu vervollständigen.

In die Studie wurden 200 Frauen eingeschlossen, von denen 39% mit LTG, 31,5% mit VPA und 29,5% mit CBZ behandelt wurden. Der höchste Anteil anfallsfreier Patientinnen fand sich präkonzeptionell (65,1%), in der Schwangerschaft (79,4%) und postpartal (73%) in der VPA-Gruppe und unterschied sich in den ersten beiden Zeiträumen signifikant von dem der LTG-behandelten Frauen ($p=0,023$ bzw. $p=0,002$). Hinsichtlich generalisierter tonisch-klonischer Anfälle lag in der LTG-Gruppe v.a. im kritischen dritten Trimenon ein im Vergleich zu VPA höherer Anteil vor ($p=0,041$). Die Anfallskontrolle der Präparate zeigte in der Subgruppe der generalisierten Epilepsien keinen signifikanten Unterschied. Ein Unterschied der Anfallsfrequenzänderung im Vergleich zur präkonzeptionellen Baseline lag nur zwischen LTG und VPA im ersten Trimenon ($p=0,037$) vor. Die Anfallssituation präkonzeptionell anfallsfreier Frauen unterschied sich zwischen den Präparaten nicht. Mit 25,6% der mit LTG-behandelten Schwangeren war ein signifikant erhöhter Anteil in den 12 Monaten präkonzeptionell erst auf dieses Präparat eingestellt worden. Auch Dosisänderungen lagen in der LTG-Gruppe sowohl präkonzeptionell (52,6%), als auch in der Schwangerschaft (70,6%) und postpartal (43,6%) signifikant häufiger als bei VPA und CBZ vor. Eine Dosisänderung in der Schwangerschaft war in der LTG-Gruppe im Vergleich zur stabilen Dosis signifikant häufiger mit Anfällen assoziiert. Die LTG-Clearance stieg im ersten ($p<0,001$) und zweiten Trimenon ($p=0,002$), stagnierte im dritten Trimenon und fiel postpartal signifikant unter das präkonzeptionelle Niveau ($p=0,036$). Das Ausmaß der pharmakokinetischen Veränderungen von Lamotrigin war dosisabhängig.

Die problematische Anfallskontrolle und Pharmakokinetik von LTG in der Schwangerschaft wurde bestätigt. Es zeigte sich jedoch auch, dass bei LTG bereits präkonzeptionell eine verminderte Anfallskontrolle gegenüber VPA und CBZ vorlag. Vor dem Hintergrund vermehrter Therapiekonversionen ist dies möglicherweise einer instabilen präkonzeptionellen Behandlungssituation geschuldet. Faktoren für eine suffiziente Anfallskontrolle unter LTG in der Schwangerschaft sind präkonzeptionelle Anfallsfreiheit und eine niedrige Dosis zu Beginn der Schwangerschaft. Aufgrund des überproportionalen Anstiegs der LTG-Clearance sind auch postpartal engmaschige klinische und Serumspiegelkontrollen zu empfehlen. Zur Evaluierung von Behandlungsstandards hinsichtlich prophylaktischer bzw. reaktiver Dosisanpassungen von LTG sind weitere, für das Behandlungsregime randomisierte Studien nötig.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period: is it useful? *CNS Drugs* 2006;20:791-800.

Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:15-21.

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.

Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;64:1874-1878.

Artama M, Isojarvi JI, Raitanen J, Auvinen A. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Am J Epidemiol* 2004;159:1057-1063.

Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 1987;75:356-360.

Bardy AH, Terami K, Hiilesmaa VK. Apparent plasma clearances of phenytoin, phenobarbitone, primidone and carbamazepine during pregnancy: results of the prospective Helsinki study. New York: Raven Press 1982:141-145.

Bartoli A, Guerrini R, Belmonte A, Alessandri MG, Gatti G, Perucca E. The influence of dosage, age, and comedication on steady state plasma lamotrigine concentrations in epileptic children: a prospective study with preliminary assessment of correlations with clinical response. *Ther Drug Monit* 1997;19:252-260.

Battino D, Avanzini G, Bossi L, et al. Monitoring of antiepileptic drug plasma levels during pregnancy and puerperium. New York: Raven Press 1982:147-154.

Battino D, Tomson T, EURAP study group. EURAP International Interim Report November 2010. 2010

Bauer J, Burr W, Elger CE. Seizure occurrence during ovulatory and anovulatory cycles in patients with temporal lobe epilepsy: a prospective study. *Eur J Neurol* 1998;5:83-88.

Bauer J, Isojarvi JI, Herzog AG et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:121-125.

Beghi E, Monticelli ML, Monza G, Sessa A, Zarrelli M. Antiepileptic drugs as 'tracers' of disease. A calculation of the prevalence of epilepsy through an analysis of drug consumption. The Group for the Study of Epilepsy in General Practice. *Neuroepidemiology* 1991;10:33-41.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010

Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiat Nervenkr* 1929;57:27-570.

Bernus I, Hooper WD, Dickinson RG, Eadie MJ. Effects of pregnancy on various pathways of human antiepileptic drug metabolism. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:13-21.

Bertilsson L, Hojer B, Tybring G, Osterloh J, Rane A. Autoinduction of carbamazepine metabolism in children examined by a stable isotope technique. *Clin Pharmacol Ther* 1980;27:83-88.

Bertilsson L, Tomson T, Tybring G. Pharmacokinetics: time-dependent changes--autoinduction of carbamazepine epoxidation. *J Clin Pharmacol* 1986;26:459-462.

Bianchi A, Viaggi S, Chioffi E. Family study of epilepsy in first degree relatives: data from the Italian Episcreen Study. *Seizure* 2003;12:203-210.

Biltz H. Über die Konstitution der Einwirkungsprodukte von substituierten Harnstoffen auf Benzil und über einige neue Methoden zur Darstellung der 5.5-Diphenyl-hydantoine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 1908;41:1379-1393.

Biton V. Pharmacokinetics, toxicology and safety of lamotrigine in epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006;2:1009-1018.

Bjerkedal T, Czeizel A, Goujard J et al. Valproic acid and spina bifida. *Lancet* 1982;2:1096-1096.

Black J. Female genital mutilation: a contemporary issue, and a Victorian obsession. *J R Soc Med* 1997;90:402-405.

Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312:1215-1218.

Borthen I, Eide MG, Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG* 2009;116:1736-1742.

Bowdle AT, Patel IH, Levy RH, Wilensky AJ. Valproic acid dosage and plasma protein binding and clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:486-492.

Brodtkorb E and Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure* 2008;17:160-165.

Canger R, Battino D, Canevini MP et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999;40:1231-1236.

Chan KK, Sawchuk RJ, Thompson TA et al. Bioequivalence of carbamazepine chewable and conventional tablets: single-dose and steady-state studies. *J Pharm Sci* 1985;74:866-870.

Chen S, Beaton D, Nguyen N et al. Tissue-specific, inducible, and hormonal control of the human UDP-glucuronosyltransferase-1 (UGT1) locus. *J Biol Chem* 2005;280:37547-37557.

Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol* 2009;66:979-984.

Christensen J, Petrenaite V, Atterman J et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007;48:484-489.

Cummings LN, Giudice L, Morrell MJ. Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:355-359.

Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology* 2011;76:1817-1823.

Dam M, Christiansen J, Munck O, Mygind KI. Antiepileptic drugs: metabolism in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1979;4:53-62.

Dansky LV, Andermann E, Andermann F. Marriage and fertility in epileptic patients. *Epilepsia* 1980;21:261-271.

de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004;63:571-573.

Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jong-van den Berg LT. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology* 2008;71:714-722.

Dolk H, Loane M, EUROCAT working group. EUGLOREH Report 2009: Special Report: The Status of Health in the European Union: Congenital Malformations. 2009

Dravet C, Julian C, Legras C et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology* 1992;42:75-82.

Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.

Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558-1568.

EURAP study group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006c;66:354-360.

EURAP study group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006i;66:354-360.

EURAP study group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006b;66:354-360.

EURAP study group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006g;66:354-360.

EURAP study group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006d;66:354-360.

EURAP study group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006a;66:354-360.

EURAP study group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006e;66:354-360.

EURAP study group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006h;66:354-360.

EURAP study group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006f;66:354-360.

Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2000;321:674-675.

Fisher RS, van Emde BW, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.

Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia* 1992;33:450-458.

Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996;37:224-229.

Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S et al. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res* 2009;85:60-64.

Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27:197-202.

- Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granstrom ML. Specific cognitive dysfunction in children with epileptic mothers. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:403-414.
- Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hillesmaa V et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62:28-32.
- Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology* 2000;55:1106-1109.
- Gjerde IO, Strandjord RE, Ulstein M. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. *Acta Neurol Scand* 1988;78:198-205.
- Graves NM, Brundage RC, Wen Y et al. Population pharmacokinetics of carbamazepine in adults with epilepsy. *Pharmacotherapy* 1998;18:273-281.
- Grensemann H. Die hippokratische Schrift "Über die heilige Krankheit". Berlin: 1968
- Grimes DA and Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002;359:248-252.
- Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:508-512.
- Hallak M, Kupsky WJ, Hotra JW, Evans JB. Fetal rat brain damage caused by maternal seizure activity: prevention by magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:828-834.
- Hanson JW, Myriantopoulos NC, Harvey MA, Smith DW. Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1976;89:662-668.
- Harden CL. Sexuality in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7 Suppl 2:S2-S6.
- Hauptmann A. Luminal bei Epilepsie. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1912;59:1907-1909.
- Heintel H. Quellen zur Geschichte der Epilepsie. Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1975

Hill RM, Verniaud WM, Rettig GM. Relationship between antiepileptic drug exposure of the infant and developmental potential. New York: Raven Press 1982

Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008;70:2152-2158.

Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-1138.

Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004;61:673-678.

Hommes OR and Obbens EA. The epileptogenic action of Na-folate in the rat. *J Neurol Sci* 1972;16:271-281.

Hunt SJ, Craig JJ, Morrow JI. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2009;72:1108-1109.

Hussein Z and Posner J. Population pharmacokinetics of lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy: retrospective analysis of routine monitoring data. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:457-465.

ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.

ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-399.

Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383-1388.

Jackson JH. A study of convulsions. *Trans St Andrews Med Graduates Assoc* 1870;3:162-204.

Jallon P and Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:10-14.

JANZ D and FUCHS U. Sind antiepileptische Medikamente während der Schwangerschaft schädlich? *Dtsch Med Wochenschr* 1964;89:241-248.

Jentink J, Dolk H, Loane MA et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 2010;341:c6581-

Joensen P. Prevalence, incidence, and classification of epilepsy in the Faroes. *Acta Neurol Scand* 1986;74:150-155.

Kaaja E, Kaaja R, Hillesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;60:575-579.

Katz JM, Pacia SV, Devinsky O. Current Management of Epilepsy and Pregnancy: Fetal Outcome, Congenital Malformations, and Developmental Delay. *Epilepsy Behav* 2001;2:119-123.

Katz O, Levy A, Wiznitzer A, Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:21-25.

Kelly KM, Gross RA, Macdonald RL. Valproic acid selectively reduces the low-threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. *Neurosci Lett* 1990;116:233-238.

Krauer B, Krauer F, Hytten FE. Drug disposition and pharmacokinetics in the maternal-placental-fetal unit. *Pharmacol Ther* 1980;10:301-328.

Kudriakova TB, Sirota LA, Rozova GI, Gorkov VA. Autoinduction and steady-state pharmacokinetics of carbamazepine and its major metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:611-615.

Lander CM, Livingstone I, Tyrer JH, Eadie MJ. The clearance of anticonvulsant drugs in pregnancy. *Clin Exp Neurol* 1981;17:71-78.

Lang DG, Wang CM, Cooper BR. Lamotrigine, phenytoin and carbamazepine interactions on the sodium current present in N4TG1 mouse neuroblastoma cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266:829-835.

Leavitt AM, Yerby MS, Robinson N, Sells CJ, Erickson DM. Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring at 12 months. *Neurology* 1992;42:141-143.

Locock C. In Discussion, Sieveking EH: Analysis of 52 cases of epilepsy observed by the author. *Lancet* 1857;1:527-528.

Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1990;31:391-396.

Löscher W. Valproate induced changes in GABA metabolism at the subcellular level. *Biochem Pharmacol* 1981;30:1364-1366.

Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002;16:669-694.

Maas B, Garnett WR, Pellock JM, Comstock TJ. A comparative bioavailability study of carbamazepine tablets and a chewable tablet formulation. *Ther Drug Monit* 1987;9:28-33.

Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007a;369:1000-1015.

Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007b;369:1016-1026.

Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002;16:9-17.

May TW, Pfafflin M, Coban I, Schmitz B. [Fears, knowledge, and need of counseling for women with epilepsy. Results of an outpatient study]. *Nervenarzt* 2009;80:174-183.

Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597-1605.

Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996;37 Suppl 6:S4-11.

Meo R and Biló L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a review of the evidence. *Drugs* 2003;63:1185-1227.

Merritt HH and Putnam TJ. Sodium diphenyl hydantoin in the treatment of convulsive disorders. *J Am med Assoc* 1938;111:1068-1073.

Mohanraj R and Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006;13:277-282.

Molgaard-Nielsen D and Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011;305:1996-2002.

Morrell MJ, Sperling MR, Stecker M, Dichter MA. Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology* 1994;44:243-247.

Morris GL, Hammer AE, Kustra RP, Messenheimer JA. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. *Epilepsy Behav* 2004;5:509-512.

Morris RG, Black AB, Harris AL, Batty AB, Sallustio BC. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:547-551.

Morrow J, Russell A, Guthrie E et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-198.

Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:52-58.

Nakane Y, Okuma T, Takahashi R et al. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980;21:663-680.

Nei M, Daly S, Liporace J. A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology* 1998;51:904-906.

Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain* 2011;134:388-395.

Nerlinger H. Über die Epilepsie und das Fortpflanzungsgeschäft des Weibes in ihren gegenseitigen Beziehungen. Eine historisch-kritische und klinische Untersuchung. Heidelberg: 1889;VIII:1-144.

Öhman I, Beck O, Vitols S, Tomson T. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:1075-1080.

Olafsson E, Hallgrimsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998;39:887-892.

Olafsson E and Hauser WA. Prevalence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. *Epilepsia* 1999a;40:1529-1534.

Olafsson E and Hauser WA. Prevalence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. *Epilepsia* 1999b;40:1529-1534.

Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Incidence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. *Epilepsia* 1996;37:951-955.

Otani K. Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1985;39:33-41.

Patsalos PN. A comparative pharmacokinetic study of conventional and chewable carbamazepine in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:574-577.

Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49:1239-1276.

Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003;61:S35-S42.

Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: what is known and which AEDs seem to be safest? *Epilepsia* 2008;49 Suppl 9:43-55.

Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004;62:292-295.

Pennell PB, Peng L, Newport DJ et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008;70:2130-2136.

Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695-714.

Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 4:31-37.

Perucca E and Crema A. Plasma protein binding of drugs in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:336-352.

Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* 2005;65:185-188.

Philbert A, Pedersen B, Dam M. Concentration of valproate during pregnancy, in the newborn and in breast milk. *Acta Neurol Scand* 1985;72:460-463.

Prasad A, Kuzniecky RI, Knowlton RC et al. Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2003;60:1100-1105.

Rambeck B and Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:433-443.

Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005;46:1414-1417.

Reynolds EH, Chanarin I, Milner G, Matthews DM. Anticonvulsant therapy, folic acid and vitamin B12 metabolism and mental symptoms. *Epilepsia* 1966;7:261-270.

RGBl. Reichsgesetzblatt Teil I. 1933;Nr. 86:

Rho JM and Sankar R. The pharmacologic basis of antiepileptic drug action. *Epilepsia* 1999;40:1471-1483.

Roberts JI, Metcalfe A, Abdulla F et al. Neurologists' and neurology residents' knowledge of issues related to pregnancy for women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011

Rochat P, Hallas J, Gaist D, Friis ML. Antiepileptic drug utilization: a Danish prescription database analysis. *Acta Neurol Scand* 2001;104:6-11.

Rogawski MA and Porter RJ. Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990;42:223-286.

Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61:570-571.

Sabers A and Petrenaite V. Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2009;50:2163-2166.

Sabers A and Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009;22:157-161.

Samren EB, van Duijn CM, Koch S et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:981-990.

Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993;34:1007-1016.

Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990;336:1267-1271.

Sander JW and Patsalos PN. An assessment of serum and red blood cell folate concentrations in patients with epilepsy on lamotrigine therapy. *Epilepsy Res* 1992;13:89-92.

Schmidt D. The effect of pregnancy on the natural history of epilepsy: a review of the literature. New York: Raven Press 1982:3-14.

Schmidt D, Canger R, Avanzini G et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:751-755.

Schmitz B. EURAP Deutschland Interim Report Oktober 2010. 2010

Schmitz B, Kramer G, Helmstadter C et al. [Neuropsychological outcome following intrauterine exposure to valproate]. *Nervenarzt* 2006;77:901-911.

Schneble H. Krankheit der ungezählten Namen - ein Beitrag zur Sozial-, Kultur- und Medizingeschichte der Epilepsie anhand ihrer Benennungen vom Altertum bis zur Gegenwart. Bern, Stuttgart, Toronto: Huber 1987a

Schneble H. Von der 'Heiligen Krankheit' bis zum 'Fallenden Siechtag' - Epileptologische Schriften und ihre Autoren aus Antike und Mittelalter. Reinbek: 1987b

Schneble H. Heillos, heilig, heilbar. Die Geschichte der Epilepsie von den Anfängen bis heute. Berlin: de Gruyter 2003

Schupf N and Ottman R. Reproduction among individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: risk factors for reduced fertility in marriage. *Epilepsia* 1996;37:833-840.

Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbel J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr* 1993;82:60-65.

Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998;338:1715-1722.

Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy? *Epilepsia* 1997;38:959-965.

Stefani A, Spadoni F, Siniscalchi A, Bernardi G. Lamotrigine inhibits Ca²⁺ currents in cortical neurons: functional implications. *Eur J Pharmacol* 1996;307:113-116.

Stoffel-Wagner B, Bauer J, Flugel D, Brennemann W, Klingmuller D, Elger CE. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia* 1998;39:1164-1173.

Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979;7:3-6.

Teramo K and Hiilesmaa VK. Pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies. New York: Raven Press 1982:53-59.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-617.

Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994;35:122-130.

Tomson T, Ohman I, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia* 1997;38:1039-1041.

Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rempel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251-255.

Tyler Smith. Some of the relations and differences between epilepsy and puerperal convulsions. *The Lancet* 1850;II:644-645.

Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008;49:172-176.

van den Berg RJ, Kok P, Voskuyl RA. Valproate and sodium currents in cultured hippocampal neurons. *Exp Brain Res* 1993;93:279-287.

van Luijtelaar G, Wiaderna D, Elants C, Scheenen W. Opposite effects of T- and L-type Ca²⁺ channels blockers in generalized absence epilepsy. *Eur J Pharmacol* 2000;406:381-389.

Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:186-192.

Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 2005;64:949-954.

Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998;352:1970-1973.

Wandschneider B, Kopp UA, Kliegel M et al. Prospective memory in patients with juvenile myoclonic epilepsy and their healthy siblings. *Neurology* 2010;75:2161-2167.

Wilks S. Bromide an iodide of potassium in epilepsy. Cases and clinical remarks by Dr. Wilks. *Med Times Gaz* 1861;2:635-636.

Williams J, Myson V, Steward S et al. Self-discontinuation of antiepileptic medication in pregnancy: detection by hair analysis. *Epilepsia* 2002;43:824-831.

Willow M, Kuenzel EA, Catterall WA. Inhibition of voltage-sensitive sodium channels in neuroblastoma cells and synaptosomes by the anticonvulsant drugs diphenylhydantoin and carbamazepine. *Mol Pharmacol* 1984;25:228-234.

Wilson JV and Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist* 1990;34:185-198.

Yerby MS, Friel PN, McCormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology* 1992;42:12-16.

Yerby MS, Friel PN, McCormick K et al. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. *Epilepsy Res* 1990;5:223-228.

Yerby MS, Friel PN, Miller DQ. Carbamazepine protein binding and disposition in pregnancy. Ther Drug Monit 1985;7:269-273.

Zona C and Avoli M. Effects induced by the antiepileptic drug valproic acid upon the ionic currents recorded in rat neocortical neurons in cell culture. Exp Brain Res 1990;81:313-317.

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2-N-GLUC	2-N- Lamotrigin-Glucuronid
α -AGP	alpha 1-acid-Glykoprotein
Abb.	Abbildung
AED	Antiepileptic Drug = Antikonvulsivum
CAE	Childhood Absence Epilepsy
CBZ	Carbamazepin
CI	Konfidenzintervall
CYP450	Cytochrom P450
d	day = Tag
EEG	Elektroencephalogramm
EURAP	International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
EUREPA	European Epilepsy Academy
EUROCAT	European Surveillance of Congenital Anomalies
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HZV	Herzzeitvolumen
IBE	International Bureau for Epilepsy
ICD	International Classification of Diseases
ILAE	International League against Epilepsy
IQ	Intelligenzquotient
JAE	Juvenile Absence Epilepsy
Jhdt.	Jahrhundert
JME	Juvenile myoklonische Epilepsie (=Janz-Syndrom)
l	Liter
Lj.	Lebensjahr

LTG	Lamotrigin
Max	Maximum
MCM	major congenital malformation = große Fehlbildung
Min	Minimum
Mio.	Millionen
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n. Chr.	nach Christus
n. s.	nicht signifikant
OR	Odd's Ratio
Pj.	Personenjahre
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	relatives Risiko
SD	standard deviation = Standardabweichung
SMR	standardised mortality ratio
SSW	Schwangerschaftswoche
syn.	synonym
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
UGT	UDP-Glukuronosyltransferase
v.a.	vor allem
v. Chr.	vor Christus
VIQ	verbaler Intelligenzquotient
VPA	Valproat/Valproinsäure
z.B.	zum Beispiel

8. PUBLIKATIONEN

Posterbeiträge:

V. Gaus, H. Kiep, S. Oertelt-Prigione, M. Holtkamp. Biologische („sex“) und soziokulturelle („gender“) Geschlechtsaspekte bei Epilepsien – eine systematische Literaturübersicht. 7. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Graz 2011

E. Lobsien, V. Gaus, A. Schaumann, J.S. Braun. Chronische Otitis externa mit lumbaler Raumforderung und progredienter Vigilanzminderung. 27. Arbeitstagung der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin, Bad Homburg 2010

V. Gaus, B. Wandschneider, R. Kretz, P.Senf, I. Coban, B. Schmitz. EURAP Deutschland. Folsäureprophylaxe und Vitamin-K-Substitution in der Schwangerschaft. Frühgeburten und Stillen bei Epilepsiepatientinnen. 6. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Rostock 2009

V. Gaus, R. Kretz, B. Wandschneider, I. Coban, B. Schmitz. Levetiracetam and Pregnancy Experiences from the German EURAP-Registry. International Epilepsy Congress, Budapest 2009

V. Gaus, I. Coban, R. Kretz, S. Eibach, B. Schmitz. EURAP Deutschland Update 2007. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Berlin 2007

V. Gaus, I. Coban, D. Dennig, M. Schleyer, H.-J. Meencke, B.J. Steinhoff, U. Runge, A. Carius, B. Schmitz. Seizure Control and Dose Modifications during Pregnancy under Treatment with Valproate, Carbamazepine and Lamotrigine in Monotherapy. American Epilepsy Society, Annual Meeting, Philadelphia 2007

Wissenschaftliche Artikel:

Association study of TRPC4 as a candidate gene for generalized epilepsy with photosensitivity. von Spiczak S, Muhle H, Helbig I, de Kovel CG, Hampe J, Gaus V, Koeleman BP, Lindhout D, Schreiber S, Sander T, Stephani U. Neuromolecular Med. 2010 Sep;12(3):292-9.

B. Wandschneider, V. Gaus, B. Schmitz. Fehlbildungsrisiko bei Antiepileptika – Aktueller Stand. Nervenheilkunde 2010;29(4):199-203

Role of GRM4 in idiopathic generalized epilepsies analysed by genetic association and sequence analysis. Muhle H, von Spiczak S, Gaus V, Kara S, Helbig I, Hampe J, Franke A, Weber Y, Lerche H, Kleefuss-Lie AA, Elger CE, Schreiber S, Stephani U, Sander T. Epilepsy Res. 2010 May;89(2-3):319-26

Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Gaus V, Kretz R, Collimedaglia L, Barbagli D, Cantello R, Monaco F, Schmitz B. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1139-45.

Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. de Kovel CG, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, Leu C, Kluck C, Muhle H, von Spiczak S, Ostertag P, Obermeier T, Kleefuss-Lie AA, Hallmann K, Steffens M, Gaus V, Klein KM, Hamer HM, Rosenow F, Brilstra EH, Trenité DK, Swinkels ME, Weber YG, Unterberger I, Zimprich F, Urak L, Feucht M, Fuchs K, Møller RS, Hjalgrim H, De Jonghe P, Suls A, Rückert IM, Wichmann HE, Franke A, Schreiber S, Nürnberg P, Elger CE, Lerche H, Stephani U, Koeleman BP, Lindhout D, Eichler EE, Sander T. *Brain*. 2010 Jan;133(Pt 1):23-32.

Manic/hypomanic symptoms and quality of life measures in patients with epilepsy. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, Kretz R, Viana M, Cantello R, Monaco F, Schmitz B. *Seizure*. 2009 Sep;18(7):530-2

15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, Muhle H, de Kovel C, Baker C, von Spiczak S, Kron KL, Steinich I, Kleefuss-Lie AA, Leu C, Gaus V, Schmitz B, Klein KM, Reif PS, Rosenow F, Weber Y, Lerche H, Zimprich F, Urak L, Fuchs K, Feucht M, Genton P, Thomas P, Visscher F, de Haan GJ, Møller RS, Hjalgrim H, Luciano D, Wittig M, Nothnagel M, Elger CE, Nürnberg P, Romano C, Malafosse A, Koeleman BP, Lindhout D, Stephani U, Schreiber S, Eichler EE, Sander T. *Nat Genet*. 2009 Feb;41(2):160-2

Gender-dependent association of a functional NGF polymorphism with anxiety-related personality traits. Lang UE, Hellweg R, Bajbouj M, Gaus V, Sander T, Gallinat J. *Pharmacopsychiatry*. 2008 Sep;41(5):196-9.

Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, Kretz R, Viana M, Tota G, Israel H, Reuter U, Martus P, Cantello R, Monaco F, Schmitz B. *Epilepsia*. 2008 Apr;49(4):650-6.

EURAP: the European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy. Kretz R, Coban I, Gaus V, Schmitz B. *Nervenarzt*. 2006 Jun;77(6):722, 724-8.

8. ANHANG

EURAP-Bogen A Seite 1

A

Bogen A Erfassung der demographischen Daten

Erhebung der Daten

bis Ende der 16. Schwangerschaftswoche (prospektiv)

nach der 16. Schwangerschaftswoche (retrospektiv)

01	ID-Nummer (wird vom EURAP-Büro ausgefüllt)	<input type="text"/>
02	Datum der Datenerhebung von Bogen A	<input type="text"/>
03	Datum, an dem der Untersuchende über die Schwangerschaft in Kenntnis gesetzt wurde	<input type="text"/>
04	Erster Tag der letzten Menstruation	<input type="text"/>
05	Berichtender Arzt	<input type="text"/>
06	E-Mail-Adresse	<input type="text"/>
07	Ist Epilepsie der Grund für die Antiepileptika-Einnahme? 0 nein 1 ja	<input type="checkbox"/>
08	Wenn die vorangegangene Frage mit nein beantwortet wurde, geben Sie einen anderen Grund an.	<input type="text"/>
09	Hat der Kindsvater eine Epilepsie? 0 nein 1 ja 8 nicht erfragt 9 unklar	<input type="checkbox"/>
10	Familienname, erste drei Buchstaben	<input type="text"/>
11	Vorname, erste drei Buchstaben	<input type="text"/>
12	Geburtstag der Mutter	<input type="text"/>
13	Ausbildungsgrad der Mutter 1 Studium 2 Berufsausbildung 3 Schulabschluss 4 kein Schulabschluss 8 nicht erfragt 9 unklar	<input type="checkbox"/>
14	Ethnische Zugehörigkeit der Mutter 1 kaukasisch 2 nordafrikanisch 3 schwarzafrikanisch 4 asiatisch 5 Aborigine 6 pazifische Inseln 7 gemischt 8 andere 88 nicht erfragt 99 unklar	<input type="checkbox"/>
15	Ausbildungsgrad des Vaters Verschlüsselung: siehe „13“ - Ausbildungsgrad der Mutter	<input type="checkbox"/>
16	Belastung mit ionisierender Strahlung, einschließlich Röntgenstrahlen, in den letzten drei Monaten vor der Schwangerschaft (zu therapeutischen Zwecken, Arbeitsbelastung, etc.) 0 nein 1 ja 8 nicht erfragt 9 unklar Wenn ja, machen Sie bitte nähere Angaben im Bemerkungsfeld	<input type="checkbox"/> <input type="text"/>

Diese Daten dienen zur Kalkulation des prospektiven oder retrospektiven Studieneinschlusses.

17	Stellung dieser Schwangerschaft in der Reihe der Schwangerschaften <table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>erste Schwangerschaft</td> <td>...</td> <td>etc.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>zweite Schwangerschaft</td> <td>8</td> <td>nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>dritte Schwangerschaft</td> <td>9</td> <td>unklar</td> </tr> </table>	1	erste Schwangerschaft	...	etc.	2	zweite Schwangerschaft	8	nicht erfragt	3	dritte Schwangerschaft	9	unklar	<input type="checkbox"/>
1	erste Schwangerschaft	...	etc.											
2	zweite Schwangerschaft	8	nicht erfragt											
3	dritte Schwangerschaft	9	unklar											
18	Anzahl der vorangegangenen Geburten (> 22 vollendete Schwangerschaftswochen) <table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>keine vorausgegangene Geburt</td> <td>...</td> <td>etc.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>eine Geburt</td> <td>8</td> <td>nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>zwei Geburten</td> <td>9</td> <td>unklar</td> </tr> </table>	0	keine vorausgegangene Geburt	...	etc.	1	eine Geburt	8	nicht erfragt	2	zwei Geburten	9	unklar	<input type="checkbox"/>
0	keine vorausgegangene Geburt	...	etc.											
1	eine Geburt	8	nicht erfragt											
2	zwei Geburten	9	unklar											
19	Anzahl von totgeborenen Kindern	<input type="checkbox"/>												
20	Anzahl von gestorbenen Neugeborenen (≤ 7 vollendete Lebensstage)	<input type="checkbox"/>												
21	Anzahl von gesunden Kindern	<input type="checkbox"/>												
22	Anzahl von Kindern mit Fehlbildungen	<input type="checkbox"/>												
23	Angaben über Fehlbildungen	<input type="text"/>												
24	Anzahl von Spontanaborten (< 23 vollendete Schwangerschaftswochen)	<input type="checkbox"/>												
25	Anzahl von induzierten Aborten aufgrund mütterlicher Indikation	<input type="checkbox"/>												
26	Anzahl von induzierten Aborten aufgrund einer fetalen Indikation	<input type="checkbox"/>												
27	Angaben über Fehlbildungen aufgrund fetaler Indikation	<input type="text"/>												
28	Bestand bei den vorherigen Schwangerschaften eine anti-epileptische Medikation? (Nur bei aufgetretenen Fehlbildungen ausfüllen) <table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>ja, gleiche Medikation</td> <td>3</td> <td>nein</td> <td>9</td> <td>unklar</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>ja, andere Medikation</td> <td>8</td> <td>nicht erfragt</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	1	ja, gleiche Medikation	3	nein	9	unklar	2	ja, andere Medikation	8	nicht erfragt			<input type="checkbox"/>
1	ja, gleiche Medikation	3	nein	9	unklar									
2	ja, andere Medikation	8	nicht erfragt											
29	Art der mütterlichen Epilepsie <table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>generalisiert</td> <td>3</td> <td>nicht klassifizierbar</td> <td>9</td> <td>unklar</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>fokal</td> <td>8</td> <td>nicht erfragt</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	1	generalisiert	3	nicht klassifizierbar	9	unklar	2	fokal	8	nicht erfragt			<input type="checkbox"/>
1	generalisiert	3	nicht klassifizierbar	9	unklar									
2	fokal	8	nicht erfragt											
30	Ätiologie der Epilepsie <table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>idiopathisch</td> <td>3</td> <td>kryptogen</td> <td>9</td> <td>unklar</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>symptomatisch</td> <td>8</td> <td>nicht erfragt</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	1	idiopathisch	3	kryptogen	9	unklar	2	symptomatisch	8	nicht erfragt			<input type="checkbox"/>
1	idiopathisch	3	kryptogen	9	unklar									
2	symptomatisch	8	nicht erfragt											
31	Epilepsiesyndrom (Klassifizierung nach der ILAE – International League Against Epilepsy)	<input type="text"/>												

<p>32</p>	<p>Wurde die antiepileptische Medikation in den sechs Monaten vor der Schwangerschaft geändert?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja</p> <p>Wenn ja, warum:</p> <table border="1"> <tr> <td><input type="checkbox"/> 1 Minimierung der Fehlbildungsrisiko (ärztliche Entscheidung)</td> <td><input type="checkbox"/> 4 Unverträglichkeit</td> <td><input type="checkbox"/> 7 anderes</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 2 Non-Compliance wegen Schwangerschaft</td> <td><input type="checkbox"/> 5 Anfälle</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 3 Non-Compliance andere Gründe</td> <td><input type="checkbox"/> 6 hoher/niedriger Serumspiegel</td> <td></td> </tr> </table> <p>Bitte Details (Substanzname, Dosis) im Kommentarfeld angeben.</p>	<input type="checkbox"/> 1 Minimierung der Fehlbildungsrisiko (ärztliche Entscheidung)	<input type="checkbox"/> 4 Unverträglichkeit	<input type="checkbox"/> 7 anderes	<input type="checkbox"/> 2 Non-Compliance wegen Schwangerschaft	<input type="checkbox"/> 5 Anfälle		<input type="checkbox"/> 3 Non-Compliance andere Gründe	<input type="checkbox"/> 6 hoher/niedriger Serumspiegel		<div style="border: 1px solid black; height: 100px;"></div>
<input type="checkbox"/> 1 Minimierung der Fehlbildungsrisiko (ärztliche Entscheidung)	<input type="checkbox"/> 4 Unverträglichkeit	<input type="checkbox"/> 7 anderes									
<input type="checkbox"/> 2 Non-Compliance wegen Schwangerschaft	<input type="checkbox"/> 5 Anfälle										
<input type="checkbox"/> 3 Non-Compliance andere Gründe	<input type="checkbox"/> 6 hoher/niedriger Serumspiegel										
<p>33</p>	<p>Familiäre Belastung mit kongenitalen Fehlbildungen aus Sicht des Kindes (geben Sie bitte die Art der Fehlbildungen und das betroffene Familienmitglied bzw. die betroffenen Familienmitglieder an)</p> <table border="1"> <tr> <td><input type="checkbox"/> 0 keine</td> <td><input type="checkbox"/> 3 Schwester</td> <td><input type="checkbox"/> 9 unklar</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 1 Mutter</td> <td><input type="checkbox"/> 4 Bruder</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 2 Vater</td> <td><input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt</td> <td></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> 0 keine	<input type="checkbox"/> 3 Schwester	<input type="checkbox"/> 9 unklar	<input type="checkbox"/> 1 Mutter	<input type="checkbox"/> 4 Bruder		<input type="checkbox"/> 2 Vater	<input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt		<div style="border: 1px solid black; height: 100px;"></div>
<input type="checkbox"/> 0 keine	<input type="checkbox"/> 3 Schwester	<input type="checkbox"/> 9 unklar									
<input type="checkbox"/> 1 Mutter	<input type="checkbox"/> 4 Bruder										
<input type="checkbox"/> 2 Vater	<input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt										
<p>34</p>	<p>Familiäre Belastung mit Epilepsie aus Sicht des Kindes (geben Sie bitte, wenn möglich, die Art der Epilepsie, die Ätiologie und das Epilepsiesyndrom des betroffenen Familienmitglieds bzw. der betroffenen Familienmitglieder an)</p> <p>Verschlüsselung der Verwandtschaftsgrade: siehe „33“ – familiäre Belastung mit kongenitalen Fehlbildungen</p>	<div style="border: 1px solid black; height: 100px;"></div>									
<p>35</p>	<p>Relevante Vorerkrankungen der Mutter neben der Epilepsie (ggf. Medikation, Dosis, ggf. Datum des Therapieendes)</p>	<div style="border: 1px solid black; height: 100px;"></div>									
<p>36</p>	<p>Bemerkungsfeld</p> <div style="border: 1px solid black; height: 200px;"></div>										



Bogen B Beurteilung des Schwangerschaftsverlaufs im ersten Trimenon

Erhebung der Daten nach Abschluss des ersten Trimenons (14. SSW)

01	ID-Nummer (wird vom EURAP-Büro ausgefüllt)	<input type="text"/>
02	Familienname der Mutter, erste drei Buchstaben	<input type="text"/>
03	Vorname der Mutter, erste drei Buchstaben	<input type="text"/>
04	Geburtstag der Mutter	<input type="text"/>
05	Berichtender Arzt	<input type="text"/>
06	Datum der Datenerhebung von Bogen B	<input type="text"/>
07	Datum, an dem der berichtende Arzt über die Schwangerschaft in Kenntnis gesetzt wurde (Dieses Feld muß nur ausgefüllt werden, wenn es im Bogen A noch nicht eingetragen wurde)	<input type="text"/>
08	Spontanabort 0 nein 1 ja 8 nicht erfragt 9 unklar	<input type="text"/>
09	Datum des Spontanaborts oder des Schwangerschaftsabbruches	<input type="text"/>
10	Induzierte Beendigung der Schwangerschaft 0 nein 2 mütterlich/medizinisch 4 andere 1 vermutete fetale Fehlbildung 3 mütterlich/sozial	<input type="text"/>
11	Fetale Fehlbildungen (post mortem-Untersuchung) 0 nein 3 chromosomale Anomalien und Fehlbildungen 8 nicht erfragt 1 chromosomale Anomalien 4 keine Anomalien 9 unbekannt 2 Fehlbildungen 5 andere Anomalien	<input type="text"/> <input type="text"/>
	Weitere Angaben über die Ergebnisse der Untersuchung des Feten (<i>post mortem</i>)	<input type="text"/>
12	Errechneter Geburtstermin	<input type="text"/>
13	Schwangerschaftsdauer in vollendeten Wochen	<input type="text"/>
14	Einnahme von oralen Kontrazeptiva während der Schwangerschaft 0 nein 1 ja 8 nicht erfragt 9 unklar	<input type="text"/>
	Wenn ja, Name des Präparates	<input type="text"/>

15	Assistierte Fertilisation <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 9 unklar	<input type="checkbox"/>																																										
16	Nikotinabusus im ersten Trimenon <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 2 11-20 Zigaretten/Tag <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 1 1-10 Zigaretten/Tag <input type="checkbox"/> 3 >20 Zigaretten/Tag <input type="checkbox"/> 9 unklar	<input type="checkbox"/>																																										
17	Alkohol im ersten Trimenon <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 3 3-6 Gläser/Tag <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 1 <1 Glas/Tag <input type="checkbox"/> 4 >6 Gläser/Tag <input type="checkbox"/> 9 unklar <input type="checkbox"/> 2 <3 Gläser/Tag	<input type="checkbox"/>																																										
18	Belastung mit ionisierender Strahlung, einschließlich Röntgenstrahlen, im ersten Trimenon <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 9 unklar Wenn ja, bitte spezifizieren	<input type="checkbox"/>																																										
19	Weitere Angaben über mütterliche Erkrankungen (einschließlich relevante Infektionen) im ersten Trimenon der Schwangerschaft																																											
20	Folsäuresubstitution <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 9 unklar Wenn ja, Dosis bitte in µg angeben (Bitte geben Sie auch den Folsäuregehalt in eingenommenen Multivitamin-tabletten an)	<input type="checkbox"/>																																										
	<table border="1"> <tr> <td>100</td> <td>100 µg = 0,1 mg</td> <td>5000</td> <td>5000 µg = 5,0 mg</td> </tr> <tr> <td>500</td> <td>500 µg = 0,5 mg</td> <td>etc.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1000</td> <td>1000 µg = 1,0 mg</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	100	100 µg = 0,1 mg	5000	5000 µg = 5,0 mg	500	500 µg = 0,5 mg	etc.		1000	1000 µg = 1,0 mg			<input type="checkbox"/>																														
100	100 µg = 0,1 mg	5000	5000 µg = 5,0 mg																																									
500	500 µg = 0,5 mg	etc.																																										
1000	1000 µg = 1,0 mg																																											
21	Wann wurde mit der Folsäuresubstitution begonnen?	<input type="text"/>																																										
22	Wann wurde die Folsäuresubstitution beendet?	<input type="text"/>																																										
23	Antiepileptikaeinnahme im ersten Trimenon <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 9 unklar	<input type="checkbox"/>																																										
24	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Substanzname des zu Beginn des ersten Trimenons eingenommenen Antiepileptikums</th> <th>Tagessumme Dosis in mg</th> <th>Höchste Einzelgabe pro Tag in mg</th> <th>Anzahl der Verabreichungen pro Tag</th> <th>Wann wurde mit der Einnahme des Antiepileptikums begonnen?</th> <th>Wann wurde die Einnahme des Antiepileptikums evtl. beendet?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AED 1</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>AED 2</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>AED 3</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>AED 4</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>AED 5</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>		Substanzname des zu Beginn des ersten Trimenons eingenommenen Antiepileptikums	Tagessumme Dosis in mg	Höchste Einzelgabe pro Tag in mg	Anzahl der Verabreichungen pro Tag	Wann wurde mit der Einnahme des Antiepileptikums begonnen?	Wann wurde die Einnahme des Antiepileptikums evtl. beendet?	AED 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	AED 2	<input type="text"/>	AED 3	<input type="text"/>	AED 4	<input type="text"/>	AED 5	<input type="text"/>																									
	Substanzname des zu Beginn des ersten Trimenons eingenommenen Antiepileptikums	Tagessumme Dosis in mg	Höchste Einzelgabe pro Tag in mg	Anzahl der Verabreichungen pro Tag	Wann wurde mit der Einnahme des Antiepileptikums begonnen?	Wann wurde die Einnahme des Antiepileptikums evtl. beendet?																																						
AED 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																						
AED 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																						
AED 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																						
AED 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																						
AED 5	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																						



25	Wurde die Tagesgesamtdosis im Verlauf des ersten Trimenons verändert? <table border="1"> <tr> <td>0 nein</td> <td>2 ja, reduziert</td> <td>9 unbekannt</td> </tr> <tr> <td>1 ja, erhöht</td> <td>8 nicht erfragt</td> <td></td> </tr> </table>	0 nein	2 ja, reduziert	9 unbekannt	1 ja, erhöht	8 nicht erfragt		<input type="checkbox"/>			
0 nein	2 ja, reduziert	9 unbekannt									
1 ja, erhöht	8 nicht erfragt										
26	Falls eine Änderung vorgenommen wurde, aus welchem Grund? <table border="1"> <tr> <td>1 Anfallsrezidiv</td> <td>4 Angst vor Fehlbildung</td> <td>9 unbekannt</td> </tr> <tr> <td>2 Intoxikation</td> <td>5 sonstiges (bitte spezifizieren)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3 niedriger Serumspegel</td> <td>8 nicht erfragt</td> <td></td> </tr> </table> Bitte Details (Substanzname, Dosis) im Kommentarfeld angeben.	1 Anfallsrezidiv	4 Angst vor Fehlbildung	9 unbekannt	2 Intoxikation	5 sonstiges (bitte spezifizieren)		3 niedriger Serumspegel	8 nicht erfragt		<input type="checkbox"/> <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>
1 Anfallsrezidiv	4 Angst vor Fehlbildung	9 unbekannt									
2 Intoxikation	5 sonstiges (bitte spezifizieren)										
3 niedriger Serumspegel	8 nicht erfragt										
27	Weitere Angaben zu Medikamenten, die während des ersten Trimenons eingenommen wurden	<div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>									
28	Frequenz von primär oder sekundär generalisierte tonisch-klonischen Anfälle <table border="1"> <tr> <td>0 keine</td> <td>3 wöchentlich</td> <td>6 andere Angaben</td> </tr> <tr> <td>1 < 1/Monat</td> <td>4 > wöchentlich</td> <td>8 nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td>2 monatlich</td> <td>5 täglich</td> <td>9 unklar</td> </tr> </table>	0 keine	3 wöchentlich	6 andere Angaben	1 < 1/Monat	4 > wöchentlich	8 nicht erfragt	2 monatlich	5 täglich	9 unklar	<input type="checkbox"/>
0 keine	3 wöchentlich	6 andere Angaben									
1 < 1/Monat	4 > wöchentlich	8 nicht erfragt									
2 monatlich	5 täglich	9 unklar									
29	Frequenz von anderen Anfällen im ersten Trimenon Wenn ja, ggf. Anfallsbeschreibung Verschlüsselung der Anfallsfrequenz: siehe 28	<input type="checkbox"/>									
30	Status epilepticus im ersten Trimenon <table border="1"> <tr> <td>0 nein</td> <td>2 konvulsiv</td> <td>9 unklar</td> </tr> <tr> <td>1 non-konvulsiv</td> <td>8 nich erfragt</td> <td></td> </tr> </table>	0 nein	2 konvulsiv	9 unklar	1 non-konvulsiv	8 nich erfragt		<input type="checkbox"/>			
0 nein	2 konvulsiv	9 unklar									
1 non-konvulsiv	8 nich erfragt										
31	Bemerkungsfeld <div style="border: 1px solid black; height: 250px; width: 100%;"></div>										



Bogen C Beurteilung des Schwangerschaftsverlaufs im zweiten Trimenon

Erhebung der Daten nach Abschluss des zweiten Trimenons (26. SSW)

01	ID-Nummer (wird vom EURAP-Büro ausgefüllt)	<input type="text"/>
02	Familienname der Mutter, erste drei Buchstaben	<input type="text"/>
03	Vorname der Mutter, erste drei Buchstaben	<input type="text"/>
04	Geburtstag der Mutter	<input type="text"/>
05	Berichtender Arzt	<input type="text"/>
06	Datum der Datenerhebung von Bogen C	<input type="text"/>
07	Totgeburt 0 nein 1 ja 8 nicht erfragt 9 unklar	<input type="text"/>
08	Datum der Totgeburt oder des Schwangerschaftsabbruches	<input type="text"/>
09	Induzierte Beendigung der Schwangerschaft 0 nein 3 mütterlich/sozial 8 nicht erfragt 1 vermutete fetale Fehlbildung 4 andere 9 unklar 2 mütterlich/medizinisch	<input type="text"/>
10	Fetale Fehlbildungen (<i>post mortem</i> -Untersuchung) 0 nein 2 Fehlbildungen 8 nicht erfragt 1 chromosomale Anomalien 3 chromosomale Anomalien und Fehlbildungen 9 unklar	<input type="text"/>
11	Weitere Angaben über die Ergebnisse der Untersuchung (<i>post mortem</i> -Untersuchung)	<input type="text"/>
12	Nikotinabusus im zweiten Trimenon 0 nein 2 11-20 Zigaretten/Tag 8 nicht erfragt 1 1-10 Zigaretten/Tag 3 >20 Zigaretten/Tag 9 unklar	<input type="text"/>
13	Alkohol im zweiten Trimenon 0 nein 3 3-6 Gläser/Tag 8 nicht erfragt 1 <1 Glas/Tag 4 >6 Gläser/Tag 9 unklar 2 <3 Gläser/Tag	<input type="text"/>
14	Weitere Angaben über mütterliche Erkrankungen (einschließlich relevante Infektionen) im zweiten Trimenon der Schwangerschaft	<input type="text"/>
15	Antiepileptikaeinnahme im zweiten Trimenon 0 nein 1 ja 8 nicht erfragt 9 unklar	<input type="text"/>

16	Substanzname des zu Beginn des zweiten Trimenons eingenommenen Antiepileptikums	Tagesgesamtdosis in mg	Höchste Einzelgabe pro Tag in mg	Anzahl der Verabreichungen pro Tag	Wann wurde mit der Einnahme des Antiepileptikums begonnen?	Wann wurde die Einnahme des Antiepileptikums evtl. beendet?
AED 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AED 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AED 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AED 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AED 5	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
17	Wurde die Tagesgesamtdosis im Verlauf des zweiten Trimenons verändert? 0 nein 2 ja, reduziert 9 unbekannt 1 ja, erhöht 8 nicht erfragt					<input type="text"/>
18	Falls eine Änderung vorgenommen wurde, aus welchem Grund? 1 Anfallsrezidiv 3 Niedriger Serumspiegel 8 nicht erfragt 2 Intoxikation 4 Angst vor Fehlbildung 9 unbekannt Bitte Details (Substanzname, Dosis) im Kommentarfeld angeben.					<input type="text"/>
19	Weitere Angaben zu Medikamenten, die während des zweiten Trimenons eingenommen wurden					<input type="text"/>
20	Frequenz von primär oder sekundär generalisierte tonisch-klonischen Anfälle 0 keine 3 wöchentlich 6 andere Angaben 1 < 1/Monat 4 > wöchentlich 8 nicht erfragt 2 monatlich 5 täglich 9 unklar					<input type="text"/>
21	Frequenz von anderen Anfällen im zweiten Trimenon (wenn ja, ggf. Anfallsbeschreibung) Verschlüsselung der Anfallsfrequenz: siehe „20“					<input type="text"/>
22	Status epilepticus im zweiten Trimenon 0 nein 2 konvulsiv 9 unklar 1 non-konvulsiv 8 nicht erfragt					<input type="text"/>
23	Ultraschallfeindiagnostik zum Ausschluss von fetalen Fehlbildungen Die Ultraschallfeindiagnostik wird in der Regel zweimal durchgeführt, in der 12.-13. und in der 20.-22. Schwangerschaftswoche. Bitte geben Sie hier die erste Untersuchung der Patientin an. 0 nein 2 ja, Fehlbildung 8 nicht erfragt 1 ja, Normalbefund 3 ja, Anomalien 9 unklar					<input type="text"/>
24	Datum der Ultraschallfeindiagnostik					<input type="text"/>
25	Weitere Angaben über die Ergebnisse der Ultraschallfeindiagnostik					<input type="text"/>

26	Chorionzotten-Biopsie <table border="1"> <tr> <td>0 nein</td> <td>2 ja, pathologischer Befund</td> <td>9 unklar</td> </tr> <tr> <td>1 ja, Normalbefund</td> <td>8 nicht erfragt</td> <td></td> </tr> </table>	0 nein	2 ja, pathologischer Befund	9 unklar	1 ja, Normalbefund	8 nicht erfragt		<input type="checkbox"/>
0 nein	2 ja, pathologischer Befund	9 unklar						
1 ja, Normalbefund	8 nicht erfragt							
27	Amniozentese <table border="1"> <tr> <td>0 nicht durchgeführt</td> <td>2 ja, chromosomale Anomalien</td> <td>9 unklar</td> </tr> <tr> <td>1 ja, Normalbefund</td> <td>8 nicht erfragt</td> <td></td> </tr> </table>	0 nicht durchgeführt	2 ja, chromosomale Anomalien	9 unklar	1 ja, Normalbefund	8 nicht erfragt		<input type="checkbox"/>
0 nicht durchgeführt	2 ja, chromosomale Anomalien	9 unklar						
1 ja, Normalbefund	8 nicht erfragt							
28	Ergebnis der Amniozentese – Alpha-Fetoprotein in µg/ml <table border="1"> <tr> <td>0 nicht durchgeführt</td> <td>8 nicht erfragt</td> <td>9 unklar</td> </tr> </table>	0 nicht durchgeführt	8 nicht erfragt	9 unklar	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
0 nicht durchgeführt	8 nicht erfragt	9 unklar						
29	Ergebnis der Chorionzotten-Biopsie oder der Amniozentese, einschließlich Karyotyp	<input type="text"/>						
30	Ergebnis des mütterlichen Serum-Alpha-Fetoprotein – Spiegel in µg/l <table border="1"> <tr> <td>0 nicht durchgeführt</td> <td>2 Kein Normalbefund, Werte unbekannt</td> <td>9 unklar</td> </tr> <tr> <td>1 Normalbefund, Werte unbekannt</td> <td>8 nicht erfragt</td> <td></td> </tr> </table> Datum	0 nicht durchgeführt	2 Kein Normalbefund, Werte unbekannt	9 unklar	1 Normalbefund, Werte unbekannt	8 nicht erfragt		<input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
0 nicht durchgeführt	2 Kein Normalbefund, Werte unbekannt	9 unklar						
1 Normalbefund, Werte unbekannt	8 nicht erfragt							
31	Geburtshilfliche Komplikationen <table border="1"> <tr> <td>0 nein</td> <td>1 ja</td> <td>8 nicht erfragt</td> <td>9 unklar</td> </tr> </table> Wenn ja, bitte im Bemerkungsfeld kommentieren	0 nein	1 ja	8 nicht erfragt	9 unklar	<input type="checkbox"/>		
0 nein	1 ja	8 nicht erfragt	9 unklar					
32	Bemerkungsfeld <div style="border: 1px solid black; height: 300px; width: 100%;"></div>							

Bogen D Beurteilung des Schwangerschaftsverlaufs im dritten Trimenon und der Neugeborenenperiode

Erhebung der Daten in den ersten drei Monaten nach der Geburt des Kindes

01	ID-Nummer (wird vom EURAP-Büro ausgefüllt)	<input type="text"/>																																															
02	Familienname der Mutter, erste drei Buchstaben	<input type="text"/>																																															
03	Vorname der Mutter, erste drei Buchstaben	<input type="text"/>																																															
04	Geburtstag der Mutter	<input type="text"/>																																															
05	Berichtender Arzt	<input type="text"/>																																															
06	Datum der Datenerhebung von Bogen D	<input type="text"/>																																															
07	Nikotinabusus im dritten Trimenon	<input type="checkbox"/>																																															
	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>nein</td> <td>2</td> <td>11-20 Zigaretten/Tag</td> <td>8</td> <td>nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1-10 Zigaretten/Tag</td> <td>3</td> <td>>20 Zigaretten/Tag</td> <td>9</td> <td>unklar</td> </tr> </table>	0	nein	2	11-20 Zigaretten/Tag	8	nicht erfragt	1	1-10 Zigaretten/Tag	3	>20 Zigaretten/Tag	9	unklar																																				
0	nein	2	11-20 Zigaretten/Tag	8	nicht erfragt																																												
1	1-10 Zigaretten/Tag	3	>20 Zigaretten/Tag	9	unklar																																												
08	Alkohol im dritten Trimenon	<input type="checkbox"/>																																															
	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>nein</td> <td>3</td> <td>3-6 Gläser/Tag</td> <td>8</td> <td>nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td><1 Glas/Tag</td> <td>4</td> <td>>6 Gläser/Tag</td> <td>9</td> <td>unklar</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td><3 Gläser/Tag</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	0	nein	3	3-6 Gläser/Tag	8	nicht erfragt	1	<1 Glas/Tag	4	>6 Gläser/Tag	9	unklar	2	<3 Gläser/Tag																																		
0	nein	3	3-6 Gläser/Tag	8	nicht erfragt																																												
1	<1 Glas/Tag	4	>6 Gläser/Tag	9	unklar																																												
2	<3 Gläser/Tag																																																
09	Weitere Angaben über mütterliche Erkrankungen (einschließlich relevante Infektionen) im dritten Trimenon der Schwangerschaft	<input type="text"/>																																															
10	Antiepileptikaeinnahme im dritten Trimenon	<input type="checkbox"/>																																															
	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>nein</td> <td>1</td> <td>ja</td> <td>8</td> <td>nicht erfragt</td> <td>9</td> <td>unklar</td> </tr> </table>	0	nein	1	ja	8	nicht erfragt	9	unklar																																								
0	nein	1	ja	8	nicht erfragt	9	unklar																																										
11	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Substanzname des zu Beginn des dritten Trimenons eingenommenen Antiepileptikums</th> <th>Tagesgesamtdosis in mg</th> <th>Höchste Einzelgabe pro Tag in mg</th> <th>Anzahl der Verabreichungen pro Tag</th> <th>Wann wurde mit der Einnahme des Antiepileptikums begonnen?</th> <th>Wann wurde die Einnahme des Antiepileptikums evtl. beendet?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AED 1</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>AED 2</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>AED 3</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>AED 4</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>AED 5</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>		Substanzname des zu Beginn des dritten Trimenons eingenommenen Antiepileptikums	Tagesgesamtdosis in mg	Höchste Einzelgabe pro Tag in mg	Anzahl der Verabreichungen pro Tag	Wann wurde mit der Einnahme des Antiepileptikums begonnen?	Wann wurde die Einnahme des Antiepileptikums evtl. beendet?	AED 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	AED 2	<input type="text"/>	AED 3	<input type="text"/>	AED 4	<input type="text"/>	AED 5	<input type="text"/>																										
	Substanzname des zu Beginn des dritten Trimenons eingenommenen Antiepileptikums	Tagesgesamtdosis in mg	Höchste Einzelgabe pro Tag in mg	Anzahl der Verabreichungen pro Tag	Wann wurde mit der Einnahme des Antiepileptikums begonnen?	Wann wurde die Einnahme des Antiepileptikums evtl. beendet?																																											
AED 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																											
AED 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																											
AED 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																											
AED 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																											
AED 5	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																																											
12	Wurde die Tagesgesamtdosis im Verlauf des dritten Trimenons verändert?	<input type="checkbox"/>																																															
	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>nein</td> <td>2</td> <td>ja, reduziert</td> <td>9</td> <td>unbekannt</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>ja, erhöht</td> <td>8</td> <td>nicht erfragt</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	0	nein	2	ja, reduziert	9	unbekannt	1	ja, erhöht	8	nicht erfragt																																						
0	nein	2	ja, reduziert	9	unbekannt																																												
1	ja, erhöht	8	nicht erfragt																																														
13	Falls eine Änderung vorgenommen wurde, aus welchem Grund? Bitte Details (Substanzname, Dosis) im Kommentarfeld angeben.	<input type="checkbox"/>																																															
	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Anfallsrezidiv</td> <td>3</td> <td>Niedriger Serumspiegel</td> <td>8</td> <td>nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Intoxikation</td> <td>4</td> <td>Angst vor Fehlbildung</td> <td>9</td> <td>unbekannt</td> </tr> </table>	1	Anfallsrezidiv	3	Niedriger Serumspiegel	8	nicht erfragt	2	Intoxikation	4	Angst vor Fehlbildung	9	unbekannt																																				
1	Anfallsrezidiv	3	Niedriger Serumspiegel	8	nicht erfragt																																												
2	Intoxikation	4	Angst vor Fehlbildung	9	unbekannt																																												

14	Weitere Angaben zu Medikamenten, die während des zweiten Trimenons eingenommen wurden										
15	Frequenz von primär oder sekundär generalisierte tonisch-klonischen Anfälle <table border="1"> <tr> <td>0 keine</td> <td>3 wöchentlich</td> <td>6 andere Angaben</td> </tr> <tr> <td>1 < 1/Monat</td> <td>4 > wöchentlich</td> <td>8 nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td>2 monatlich</td> <td>5 täglich</td> <td>9 unklar</td> </tr> </table>	0 keine	3 wöchentlich	6 andere Angaben	1 < 1/Monat	4 > wöchentlich	8 nicht erfragt	2 monatlich	5 täglich	9 unklar	<input type="checkbox"/>
0 keine	3 wöchentlich	6 andere Angaben									
1 < 1/Monat	4 > wöchentlich	8 nicht erfragt									
2 monatlich	5 täglich	9 unklar									
16	Frequenz von anderen Anfällen im dritten Trimenon (wenn ja, ggf. Anfallsbeschreibung) Verschlüsselung der Anfallsfrequenz: siehe 15	<input type="checkbox"/>									
17	Status epilepticus im dritten Trimenon <table border="1"> <tr> <td>0 nein</td> <td>2 konvulsiv</td> <td>9 unklar</td> </tr> <tr> <td>1 non-konvulsiv</td> <td>8 nicht erfragt</td> <td></td> </tr> </table>	0 nein	2 konvulsiv	9 unklar	1 non-konvulsiv	8 nicht erfragt		<input type="checkbox"/>			
0 nein	2 konvulsiv	9 unklar									
1 non-konvulsiv	8 nicht erfragt										
18	Geburtshilfliche Komplikationen <table border="1"> <tr> <td>0 nein</td> <td>1 ja</td> <td>8 nicht erfragt</td> <td>9 unklar</td> </tr> </table> Wenn ja, bitte spezifizieren	0 nein	1 ja	8 nicht erfragt	9 unklar	<input type="checkbox"/> <input type="text"/>					
0 nein	1 ja	8 nicht erfragt	9 unklar								
19	Geburtsdatum des Kindes	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>									
20	Geschlecht <table border="1"> <tr> <td>1 männlich</td> <td>2 weiblich</td> <td>9 unklar</td> </tr> </table>	1 männlich	2 weiblich	9 unklar	<input type="checkbox"/>						
1 männlich	2 weiblich	9 unklar									
21	Geburtsort des Kindes <table border="1"> <tr> <td>1 Krankenhaus</td> <td>3 Geburtshaus</td> <td>8 nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td>2 zu Hause</td> <td>4 anderes</td> <td>9 unklar</td> </tr> </table>	1 Krankenhaus	3 Geburtshaus	8 nicht erfragt	2 zu Hause	4 anderes	9 unklar	<input type="checkbox"/>			
1 Krankenhaus	3 Geburtshaus	8 nicht erfragt									
2 zu Hause	4 anderes	9 unklar									
22	Geburtsverlauf <table border="1"> <tr> <td>1 spontan</td> <td>4 Vakuum-Extraktion</td> <td>8 nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td>2 eingeleitet</td> <td>5 Zangengeburt</td> <td>9 unklar</td> </tr> <tr> <td>3 Sectio Caesarea</td> <td>6 andere Angaben</td> <td></td> </tr> </table>	1 spontan	4 Vakuum-Extraktion	8 nicht erfragt	2 eingeleitet	5 Zangengeburt	9 unklar	3 Sectio Caesarea	6 andere Angaben		<input type="checkbox"/>
1 spontan	4 Vakuum-Extraktion	8 nicht erfragt									
2 eingeleitet	5 Zangengeburt	9 unklar									
3 Sectio Caesarea	6 andere Angaben										
23	Falls eine Sectio vorgenommen wurde geben Sie bitte den Grund an <table border="1"> <tr> <td>1 mütterlich indiziert</td> <td>4 Wunsch der Mutter</td> <td>8 nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td>2 kindlich indiziert</td> <td>5 anderes</td> <td>9 unbekannt</td> </tr> <tr> <td>3 geplante Sectio wegen Epilepsie</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	1 mütterlich indiziert	4 Wunsch der Mutter	8 nicht erfragt	2 kindlich indiziert	5 anderes	9 unbekannt	3 geplante Sectio wegen Epilepsie			<input type="checkbox"/>
1 mütterlich indiziert	4 Wunsch der Mutter	8 nicht erfragt									
2 kindlich indiziert	5 anderes	9 unbekannt									
3 geplante Sectio wegen Epilepsie											
24	Einfach- oder Mehrlingsgeburt (bei Mehrlingsgeburten füllen Sie bitte je einen Bogen für jedes Kind aus) <table border="1"> <tr> <td>1 einfach</td> <td>4 Erster von Drillingen</td> <td>8 nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td>2 Erster von Zwillingen</td> <td>5 Zweiter von Drillingen</td> <td>9 unklar</td> </tr> <tr> <td>3 Zweiter von Zwillingen</td> <td>6 Dritter von Drillingen</td> <td></td> </tr> </table>	1 einfach	4 Erster von Drillingen	8 nicht erfragt	2 Erster von Zwillingen	5 Zweiter von Drillingen	9 unklar	3 Zweiter von Zwillingen	6 Dritter von Drillingen		<input type="checkbox"/>
1 einfach	4 Erster von Drillingen	8 nicht erfragt									
2 Erster von Zwillingen	5 Zweiter von Drillingen	9 unklar									
3 Zweiter von Zwillingen	6 Dritter von Drillingen										
25	Anfälle während der Geburt (einschließlich Status epilepticus) <table border="1"> <tr> <td>0 nein</td> <td>3 konvulsiver Status</td> <td>8 nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td>1 konvulsive Anfälle</td> <td>4 non-konvulsiver Status</td> <td>9 unklar</td> </tr> <tr> <td>2 andere Anfälle</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	0 nein	3 konvulsiver Status	8 nicht erfragt	1 konvulsive Anfälle	4 non-konvulsiver Status	9 unklar	2 andere Anfälle			<input type="checkbox"/>
0 nein	3 konvulsiver Status	8 nicht erfragt									
1 konvulsive Anfälle	4 non-konvulsiver Status	9 unklar									
2 andere Anfälle											
26	Apgar-Wert des Kindes nach einer Minute nach fünf Minuten nach zehn Minuten <table border="1"> <tr> <td>88 nicht erfragt</td> <td>99 unklar</td> <td></td> </tr> </table>	88 nicht erfragt	99 unklar		<input type="text"/> <input type="text"/> 1 <input type="text"/> <input type="text"/> 5 <input type="text"/> <input type="text"/> 10						
88 nicht erfragt	99 unklar										

27 Gewicht des Kindes bei der Geburt in g <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 9 unklar	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
28 Größe des Kindes bei der Geburt in cm <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 9 unklar	<input type="text"/> <input type="text"/>
29 Occipito-frontaler Kopfumfang des Kindes bei der Geburt in cm <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 9 unklar	<input type="text"/> <input type="text"/>
30 Perinataler Tod des Kindes <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 9 unklar Wenn ja, geben Sie das genaue Datum an Wenn ja, geben Sie die Todesursache des Kindes an	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
31 Kongenitale Fehlbildungen <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 9 unklar	<input type="text"/>
32 Wenn die Frage nach kongenitalen Fehlbildungen mit ja beantwortet wurde, machen Sie bitte im Bemerkungsfeld detaillierte Angaben (einschließlich des Datums der Diagnosestellung)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
33 Wurde von der Mutter vor der Geburt eine Vitamin-K Prophylaxe eingenommen? <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 9 unklar Wenn ja, in welcher Dosierung (in mg)? Wenn ja, über wieviele Wochen?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
34 Wurde dem Kind postnatal eine Vitamin-K Prophylaxe verabreicht? <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 9 unklar Wenn ja, in welcher Applikation? <input type="checkbox"/> 1 oral <input type="checkbox"/> 2 subkutan <input type="checkbox"/> 3 intramuskulär <input type="checkbox"/> 8 nicht erfragt <input type="checkbox"/> 9 unklar Wenn ja in welcher Dosierung (in mg)?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
35 Bemerkungsfeld <input type="text"/>	



Bogen E Follow-Up des Kindes nach dem ersten Lebensjahr

Erhebung der Daten nach Beendigung des ersten Lebensjahres

Ist die Datenerfassung dieses Bogens im Rahmen einer Routineuntersuchung der Mutter oder durch ein Telefoninterview für den berichtenden Arzt nicht durchführbar, so besteht die Möglichkeit eines Telefoninterviews der Mutter durch die EURAP-Mitarbeiter. Dies würde ein Einverständnis der Mutter und die Übermittlung der Telefonnummer der Mutter voraussetzen. Scheuen Sie sich bitte nicht, diese Möglichkeit in Anspruch zu nehmen!

01	ID-Nummer (wird vom EURAP-Büro ausgefüllt)	<input type="text"/>
02	Familienname der Mutter, erste drei Buchstaben	<input type="text"/>
03	Vorname der Mutter, erste drei Buchstaben	<input type="text"/>
04	Geburtsdatum der Mutter	<input type="text"/>
05	Berichtender Arzt	<input type="text"/>
06	Datum der Datenerhebung von Bogen E	<input type="text"/>
07	Methode der Datenerhebung 1 Telefoninterview 2 Arztbesuch 3 andere	<input type="text"/>
08	Kindstod während des ersten Lebensjahres 0 nein 1 ja	<input type="text"/>
09	Wenn ja, geben Sie die Todesursache an	<input type="text"/>
10	Postnatal festgestellte kongenitale Fehlbildungen 0 nein 1 ja 8 nicht erfragt 9 unklar	<input type="text"/>
11	Wenn ja, machen Sie bitte detaillierte Angaben (konsultieren Sie ggf. den behandelnden Arzt und legen Befundkopien bei)	<input type="text"/>
12	Geben Sie das Alter des Kindes zu dem Zeitpunkt, an dem die Fehlbildungen festgestellt wurden, in Monaten an.	<input type="text"/>
13	Krankenhausaufenthalte des Kindes während des ersten Lebensjahres 0 nein 1 ja 8 nicht erfragt 9 unklar	<input type="text"/>
14	Wenn ja, geben Sie die Anzahl und die Gründe für Krankenhausaufenthalte an.	<input type="text"/>



15	<p>Wurde das Kind gestillt?</p> <p>0 nein 1 ja 8 nicht erfragt 9 unklar</p>	<input type="checkbox"/>									
16	<p>Wenn nein, warum nicht?</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">1 Arzt hat wegen Antiepileptika abgeraten</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">4 Patientin wollte aus anderen Gründen nicht stillen</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">7 anderes</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2 Arzt hat aus anderen Gründen abgeraten</td> <td style="text-align: center;">5 Krankheit des Kindes</td> <td style="text-align: center;">8 nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3 Patientin wollte wegen Antiepileptika nicht stillen</td> <td style="text-align: center;">6 Krankheit der Mutter</td> <td style="text-align: center;">9 unklar</td> </tr> </table>	1 Arzt hat wegen Antiepileptika abgeraten	4 Patientin wollte aus anderen Gründen nicht stillen	7 anderes	2 Arzt hat aus anderen Gründen abgeraten	5 Krankheit des Kindes	8 nicht erfragt	3 Patientin wollte wegen Antiepileptika nicht stillen	6 Krankheit der Mutter	9 unklar	<input type="checkbox"/>
1 Arzt hat wegen Antiepileptika abgeraten	4 Patientin wollte aus anderen Gründen nicht stillen	7 anderes									
2 Arzt hat aus anderen Gründen abgeraten	5 Krankheit des Kindes	8 nicht erfragt									
3 Patientin wollte wegen Antiepileptika nicht stillen	6 Krankheit der Mutter	9 unklar									
17	<p>Wenn ja, wie lange (in Monaten)?</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>									
18	<p>Gab es konkrete Gründe für das Abstillen?</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">1 Befindlichkeitsstörungen des Kindes</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">4 Arzt hat aus anderen Gründen abgeraten</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">7 anderes</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2 Laktationsprobleme</td> <td style="text-align: center;">5 Patientin wollte wegen Antiepileptika nicht weiterstillen</td> <td style="text-align: center;">8 nicht erfragt</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3 Arzt hat wegen Antiepileptika abgeraten</td> <td style="text-align: center;">6 Patientin wollte aus anderen Gründen nicht weiterstillen</td> <td style="text-align: center;">9 unklar</td> </tr> </table>	1 Befindlichkeitsstörungen des Kindes	4 Arzt hat aus anderen Gründen abgeraten	7 anderes	2 Laktationsprobleme	5 Patientin wollte wegen Antiepileptika nicht weiterstillen	8 nicht erfragt	3 Arzt hat wegen Antiepileptika abgeraten	6 Patientin wollte aus anderen Gründen nicht weiterstillen	9 unklar	<input type="checkbox"/>
1 Befindlichkeitsstörungen des Kindes	4 Arzt hat aus anderen Gründen abgeraten	7 anderes									
2 Laktationsprobleme	5 Patientin wollte wegen Antiepileptika nicht weiterstillen	8 nicht erfragt									
3 Arzt hat wegen Antiepileptika abgeraten	6 Patientin wollte aus anderen Gründen nicht weiterstillen	9 unklar									
19	<p>Bemerkungsfeld</p> <div style="border: 1px solid black; height: 300px; width: 100%;"></div>										

DANKSAGUNG

Ganz besonders danke ich den teilnehmenden Patientinnen für ihre Bereitschaft an dieser Studie mitzuwirken.

Frau Prof. Dr. Schmitz möchte ich für die Überlassung des Themas und die anhaltende Unterstützung und Motivation während der Fertigstellung der Arbeit ganz herzlich danken. Darüberhinaus danke ich ihr besonders für epileptologische Ausbildung und Begeisterung für die Epileptologie sowie die Möglichkeit an zahlreichen nationalen und internationalen Kongressen teilzunehmen.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Frau Coban, Frau Dr. Kretz, Frau Dr. Wandschneider und Frau Christofzik danke ich sehr für die konstruktive, kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Luef, Herrn Dr. Dennig, Frau Dr. Schleyer, Herrn Prof. Dr. Meencke, Herrn Prof. Dr. Steinhoff, Herrn Prof. Dr. Runge und Frau Dr. Carius für die freundliche Unterstützung bei der Erhebung der Daten der Zusatzevaluation. Frau Dr. Verba danke ich für die Beratung in statistischen Fragen.

Meinen Eltern Monika und Gustav A. Gaus und meiner Schwester Daniela danke ich für ihre uneingeschränkte Unterstützung und grenzenlosen Rückhalt - ihnen sei diese Dissertation gewidmet. Herrn Dr. Sebastian Wesseling danke ich für alles.

CURRICULUM VITAE

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

EIDESTÄTTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Verena Gaus, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Pharmakokinetik und Anfallskontrolle von Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin bei schwangeren Epilepsiepatientinnen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift