

Frauen und Antiepileptika

L. Habermann-Horstmeier
Saarbrücken

Zusammenfassung

Bei der medikamentösen Behandlung weiblicher Epilepsie-Patienten sind eine Reihe besonderer Aspekte zu beachten. Viele der bekannten Antiepileptika wirken z. B. enzyminduzierend und beeinflussen auf diese Weise die geschlechtliche Entwicklung einer Frau. Eine Reihe von Antiepileptika haben eine teratogene Wirkung oder gehen in die Muttermilch über und wirken sich auf diese Weise auf die Nachkommen von Frauen mit Epilepsie aus.

Von den 139 in dieser Studie befragten Mädchen (ab Pubertät) und Frauen gaben 51,8% an, daß sie im Jahr 2001 mit nur einem Antiepileptikum behandelt wurden, 38,13% erhielten eine Polytherapie. Die am häufigsten verordneten Antiepileptika waren erwartungsgemäß die klassischen Antiepileptika Carbamazepin und Valproinsäure (je 22,89%). Die zunehmende Verordnung von Lamotrigin zeigt, daß die neueren Antiepileptika in dieser Patientengruppe immer häufiger gegeben werden. Erstaunlich war, daß sogar Oxcarbazepin und Levetiracetam, die beide erst seit 2000 in Deutschland zugelassen sind, mittlerweile hier schon eine Rolle spielen.

Grundsätzlich sollte ein ideales Antiepileptikum für Frauen – neben der natürlich anzustrebenden Anfallsfreiheit – nicht enzyminduzierend wirken, keine oder nur eine geringe Proteinbindungsrate aufweisen und nicht teratogen bzw. embryotoxisch sein. Es scheint so zu sein, daß bestimmte neuere Antiepileptika einige dieser Eigenschaften besitzen. Doch gibt es bislang noch immer zu wenig Erfahrung mit den genannten Substanzen, um sie generell etwa für schwangere und stillende Frauen mit Epilepsie zu empfehlen. Wichtig ist jedoch, gerade bei Mädchen und Frauen mit Epilepsie eine Monotherapie anzustreben, da die genannten Nebenwirkungen und Interaktionen in viel stärkerem Maße bei Patientinnen auftreten, die eine antiepileptische Polytherapie erhalten.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Frauen, Antiepileptika, Verschreibung

Women and antiepileptic drugs

L. Habermann-Horstmeier

Abstract

There are several specific aspects to bear in mind regarding antiepileptic pharmacotherapy of women and girls. Many antiepileptic drugs lead to enzyme induction and thereby have an influence on steroid hormone metabolism. Some antiepileptic drugs have teratogenic effects or pass over to mother's milk, influencing the descendants of the treated women. From 139 girls and women questioned in this study, 51,8% were treated with one antiepileptic drug alone, 38,13% received polytherapy. The classical antiepileptic drugs carbamazepine and valproate were prescribed in most of the cases (22,89% each). The prescription of Lamotrigine increased, and even the new antiepileptic drugs Oxcarbazepine and Levetiracetam played a certain role. An ideal antiepileptic drug should 1) prevent from seizures, 2) not interfere with hepatic metabolism, 3) have no protein binding, 4) have no teratogenic or embryotoxic effects. Some of the new antiepileptic drugs seem to have these qualities, but up to now there is not enough experience to recommend them for pregnant or breastfeeding women. Monotherapy should be preferred for the treatment of women and girls, because most side effects and interactions tend to be higher in polytherapy.

Key words: Epilepsy, women, AEDs (antiepileptic drugs), prescription

Neurol Rehabil 2002; 8 (4): 195-207

Einleitung

Zwei Drittel der Epilepsie-Patienten werden mit Hilfe von Antiepileptika anfallsfrei, doch ist der Erfolg einer antiepileptischen Therapie in hohem Maße von der Anfallsart abhängig. So wird der überwiegende Anteil der Menschen mit einer einfachen Absencen-Epilepsie schon in den ersten Behandlungsmonaten anfallsfrei, dagegen läßt sich bei nur wenigen Patienten mit myoklonisch-astatischen Anfällen eine völlige Anfallsfreiheit erreichen. Anfallsfreiheit bzw. eine erhebliche Reduktion der Anfallsfrequenz zu erreichen,

ist wichtig, da zum einen die Sterblichkeit von Menschen mit einer schwer behandelbaren Epilepsie etwa auf das Doppelte erhöht ist. Zum anderen neigen Epilepsien bei unzureichender Therapie zur Chronifizierung. Das Anfallsbild kann sich im Laufe der Zeit verschlimmern, zur ursprünglichen Anfallsform können weitere hinzutreten.

Die Auswahl des wirksamsten Antiepileptikums wird von der – so präzise wie möglich gestellten – Diagnose bestimmt. Erfahrungsgemäß werden in Deutschland am häufigsten zwei der klassischen Antiepileptika (Carbamazepin und Valproinsäure, je nach Diagnosestellung) als Mittel der

1. Wahl eingesetzt. Doch immer mehr Menschen mit Epilepsie werden nun auch einige der neueren Antiepileptika in Monotherapie verordnet.

All dies gilt natürlich sowohl für die Therapie weiblicher als auch für die Therapie männlicher Epilepsie-Patienten. Bei der medikamentösen Behandlung weiblicher Epilepsie-Patienten sind jedoch eine Reihe besondere Aspekte zu beachten. Seit langem ist bekannt, daß einige Antiepileptika (nicht alle!) enzyminduzierend wirken und daß es dadurch zu einem rascheren Abbau der körpereigenen Steroidhormone, speziell der Sexualhormone, kommen kann [18, 21, 43]. Dies ist selbstverständlich auch bei einem Einsatz hormoneller Kontrazeptiva zu berücksichtigen. Viele der Mädchen und Frauen mit Epilepsie berichten über Zyklusstörungen. Eine der möglichen Ursachen hierfür kann in der Art der medikamentösen antiepileptischen Therapie liegen [19]. Häufig beschrieben wurde beispielsweise ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von polyzystischen Ovarien, einem erhöhten Androgenspiegel und der Einnahme von Valproinsäure [22, 26, 55]. Daß bestimmte Antiepileptika eine teratogene Wirkung haben, wurde ebenfalls schon vor längerer Zeit erkannt. Unter ihnen ist eines der in Deutschland am häufigsten verordneten Antiepileptika, die Valproinsäure. In der Frühschwangerschaft eingenommen, erhöht sie das Risiko für das Auftreten einer Spina bifida/Meningomyelozele um etwa 2–3% [1, 10, 34, 57]. Nach der Geburt eines Kindes muß berücksichtigt werden, daß Antiepileptika in unterschiedlichem Maße in die Muttermilch übergehen können und es auf diese Weise zu einer medikamentösen Beeinflussung des kindlichen Stoffwechselgeschehens kommen kann [28, 31]. Auch während der Zeit des Klimakteriums können bei Frauen mit Epilepsie durch eine antiepileptische Behandlung zusätzliche Probleme auftreten [15, 50]. So kann etwa eine hormonelle Behandlung möglicher klimakterischer Beschwerden durch die gleichzeitige Gabe bestimmter enzyminduzierender Antiepileptika unmöglich gemacht werden. Darüber hinaus tragen verschiedene Antiepileptika, die über eine Enzyminduktion den Kalziumstoffwechsel beeinflussen (wie z. B. Phenytoin, Primidon), zu einer Rarifizierung der Knochenstruktur bei und leisten damit einer Osteoporose Vorschub [54, 56]. Antiepileptika können also auf den verschiedensten Wegen die geschlechtliche Entwicklung einer Frau einschließlich Schwangerschaft und Stillzeit beeinflussen. Doch leider wird dieser Aspekt bei der Therapie epilepsiekranker Mädchen und Frauen noch immer viel zu wenig berücksichtigt. Auch die davon betroffenen Frauen besitzen in den meisten Fällen nur unzureichende Kenntnisse über solche möglichen Zusammenhänge. Nicht selten werden von ihnen vermutete Zusammenhänge von Fachkollegen immer noch als Spinnerei abgetan. Eines der Ziele der nun vorgestellten Studie war es, darzustellen, welche Antiepileptika Frauen mit Epilepsie im Jahr 2001 verordnet wurden und welche Folgen sich aus einer solchen Medikation für die geschlechtliche Entwicklung und Fertilität der Frauen ergeben können.

Probanden und Methode

Im Rahmen einer umfangreichen Studie zum Thema Epilepsie und weiblicher Zyklus wurden Mädchen (ab der Pubertät) und Frauen jeder Altersstufe mit Epilepsie gebeten, sich an einer Fragebogenaktion zu beteiligen. Die Aufrufe wurden in verschiedenen deutschen Zeitungen und Fachzeitschriften und im Internet publiziert, mehrere Epilepsie-Selbsthilfegruppen in Deutschland wurden darauf angesprochen. Gestartet wurde die Studie im März 2001. Die Daten der bis zum 31. Dezember 2001 eingetroffenen, ausgefüllten Fragebögen wurden mit in die Studie aufgenommen. Die Mädchen und Frauen, die sich auf die Aufrufe hin meldeten, wurden gebeten, einen Fragebogen mit 27 Fragen zu beantworten. Bei einem Teil der Fragen mußten vorgegebene Antworten angekreuzt werden. Bei den anderen Fragen wurde bewußt auf vorformulierte Antworten verzichtet, um den Probandinnen eine Möglichkeit zu geben, ihre Sicht der Dinge darzustellen. Viele der teilnehmenden Mädchen und Frauen waren sehr an den Fragestellungen interessiert. Die meisten von ihnen trugen einen Teil der entstehenden Portokosten selbst, da bei der Konzeption der Studie ganz bewußt auf eine finanzielle Förderung durch (Pharma-)Industrie oder andere Institutionen verzichtet worden war. Die Landesverbände der Epilepsie-Selbsthilfe Bayern (Frau B. Lillge, Frau M. Meyer-Brauns) und Nordrhein-Westfalen (Herr T. Porschen) sowie die Deutsche Epilepsievereinigung (Herr K. Göcke) unterstützten die Studie durch entsprechende Hinweise im Internet (www.epilepsie-online.de) und in ihren Publikationsorganen (epikurier, einfälle). Auch verschiedene niedergelassene Allgemeinmediziner, Pädiater und Neurologen, einige Gesundheitsämter, eine soziale Kontaktstelle für Körperbehinderte und Langzeitkranke sowie ein Zentrum für Soziale Psychiatrie fanden sich dazu bereit, die Fragebögen an betroffene Frauen weiterzugeben. Insgesamt konnten 139 Fragebögen ausgewertet werden. Sie waren zum größten Teil (84,89%) von den Betroffenen selbst ausgefüllt wor-

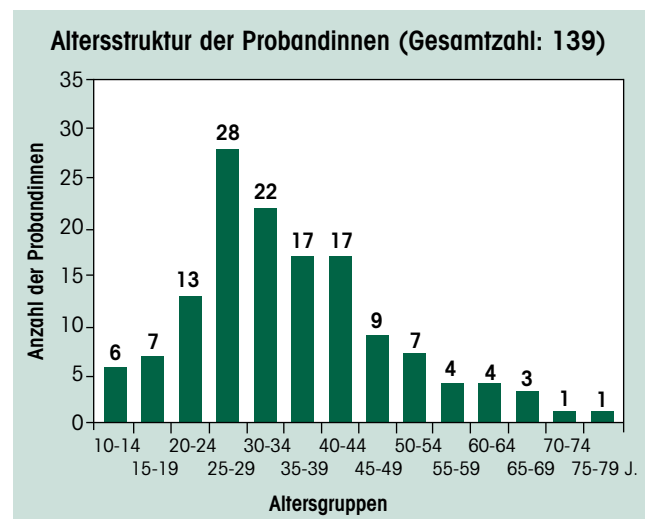


Abb. 1: Altersstruktur der Probandinnen

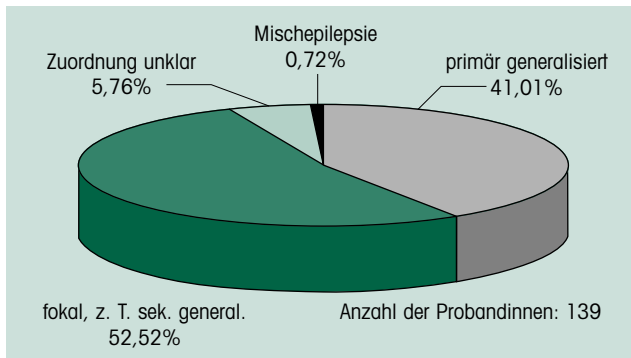


Abb. 2: Art der Epilepsie nach Angabe der Anfalls-Diagnose und Anfalls-Schilderung

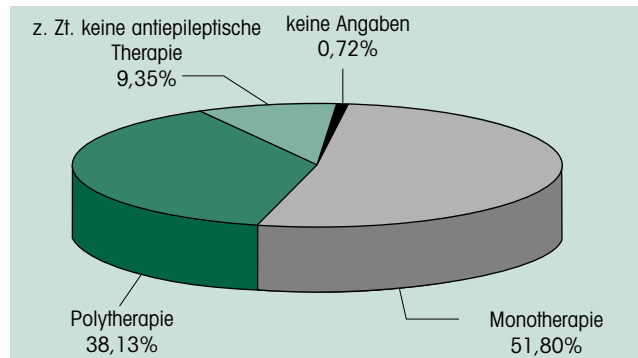


Abb. 3: Art der antiepileptischen Therapie

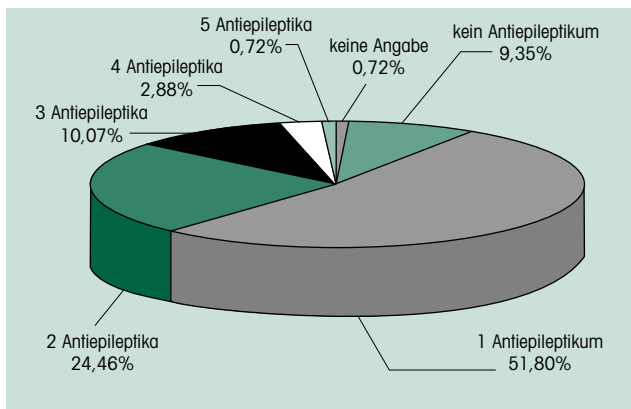


Abb. 4: Anzahl der verordneten Antiepileptika

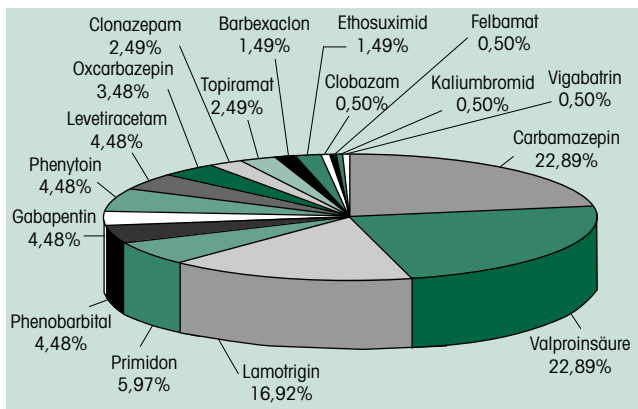


Abb. 5: Verordnete Antiepileptika

den, bei 17 Probandinnen (12,23%) von Verwandten, drei Fragebögen (2,16%) waren von den Betroffenen zusammen mit einem Betreuer beantwortet worden. Jeweils ein Fragebogen kam aus Italien, Schweden, Luxemburg und Frankreich, und 47 der ausgefüllten Fragebögen (33,81%) wurden anonym abgesandt.

Durch die überregional und über unterschiedliche Medien verbreiteten Aufrufe war eine möglichst breite Fächerung der Teilnehmerinnen angestrebt worden. Der Aufruf wandte sich darüber hinaus an keine bestimmte Altersstufe, sondern an alle Mädchen und Frauen ab der Pubertät bis ins Senium, also ausdrücklich auch an Frauen im und nach dem Klimakterium. Eine gleichmäßige Altersstruktur konnte jedoch trotz dieser Bemühungen nicht erreicht werden (Abb. 1).

Eine der 27 Fragen (Nr. 9: »Welche Antiepileptika nehmen Sie/nimmt sie zur Zeit ein?«) ging auf die derzeitige Medikation der Probandinnen ein. Weitere in diesem Zusammenhang interessierende Fragen waren die Fragen nach der genauen Diagnosestellung (Nr. 5: »Welche genaue Anfalls-Diagnose wurde bei Ihnen/bei ihr gestellt?«) und nach dem Anfallsverlauf (Nr.: 7: »Schildern Sie kurz den Anfallsverlauf.«). Anhand der beiden letztgenannten Fragen wurde eine Einteilung in fokale und primär generalisierte Epilepsie-Formen versucht, was nicht immer problemlos möglich war, da sich in einigen Fällen die angegebene Diagnose nicht mit der Schilderung der typischen Anfälle deckte. In

5,76% der Fälle blieb die Zuordnung unklar, 41,01% gaben eine primär generalisierte Epilepsie-Form an, 52,52% eine fokale, z. T. aber auch sekundär generalisierende Form (Abb. 2).

Ergebnisse

Von den 139 Mädchen und Frauen wurden 72 (51,80%) mit nur einem Antiepileptikum behandelt. 53 (38,13%) erhielten eine Polytherapie, und bei 13 (9,35%) wurde derzeit aus unterschiedlichen Gründen keine antiepileptische Therapie durchgeführt (Abb. 3). Nur eine Probandin machte keine Angaben hierzu. 34 Probandinnen (24,46%) gaben an, 2 Antiepileptika einzunehmen, 14 (10,07%) führten 3, vier (2,88%) führten 4 und eine (0,72%) gar 5 verschiedene Antiepileptika an (Abb. 4).

Abb. 5 macht deutlich, daß erwartungsgemäß Carbamazepin und Valproinsäure mit jeweils 22,89% die am häufigsten verordneten Antiepileptika sind. Jedoch schließt eines der neueren Antiepileptika, das Lamotrigin, mittlerweile mit 16,92% schon fast zu den beiden klassischen Antiepileptika auf. Die übrigen in Deutschland zugelassenen Antiepileptika teilen sich die restlichen 37,3% auf, wobei klassische wie neuere Antiepileptika jeweils Anteile zwischen 5,97 und 0,5% aufweisen. Auch hier ist festzustellen, daß die neueren Antiepileptika dabei sind, die sog. Klassiker von ihren Plätzen zu verdrängen.

Tab. 1 und Abb. 6 zeigen einen Überblick über alle von den Probandinnen genannten Antiepileptika. Die Abbildung gibt bei jedem Medikament zusätzlich zur Gesamtzahl noch die Zahl der Mono- und Polytherapie-Verordnungen an. Der Tabelle kann entnommen werden, welches der in Polytherapie verordneten Medikamente wie oft in einer 2er-, 3er-, 4er- oder 5er-Kombination verordnet wurde. Auffällig ist, daß Valproinsäure im Gegensatz zu Carbamazepin häufiger in Kombination mit anderen Antiepileptika als in Monotherapie verordnet wird, und zwar auch dann, wenn 3er-, 4er- oder gar 5er-Kombinationen vorliegen. Carbamazepin wird häufiger in Monotherapie, seltener aber in 2er- oder 3er-Kombinationen gegeben. Der Vormarsch der neueren Antiepileptika ist vor allem daran zu erkennen, daß sie nun auch zunehmend in Monotherapie eingesetzt werden. Besonders deutlich wird dies bei Lamotrigin (Lamictal®),

aber auch bei Oxcarbazepin (Trileptal®). Von den 72 Probandinnen, die nur ein Antiepileptikum erhielten, nahmen die meisten Carbamazepin (34,72%) ein, gefolgt von Valproinsäure (23,61%) und Lamotrigin (12,5%). Erstaunlich ist, daß das noch gar nicht so lange in Deutschland zugelassene Oxcarbazepin mit 5,56% in dieser Patientengruppe schon auf dem fünften Platz der in Monotherapie verordneten Antiepileptika liegt. Die in Polytherapie verordneten Antiepileptika (Abb. 7) führt ganz klar die Valproinsäure an, und zwar sowohl bei den 2er-, 3er- und 4er-Kombinationen. Auch in dem Fall der 5fach-Kombination war Valproinsäure eines der verordneten Mittel. Lamotrigin hat bei den in Polytherapie gegebenen Mitteln das Carbamazepin vom zweiten Platz verdrängt. Carbamazepin findet sich darüber hinaus nur in den 2er- und 3er-Kombinationen.

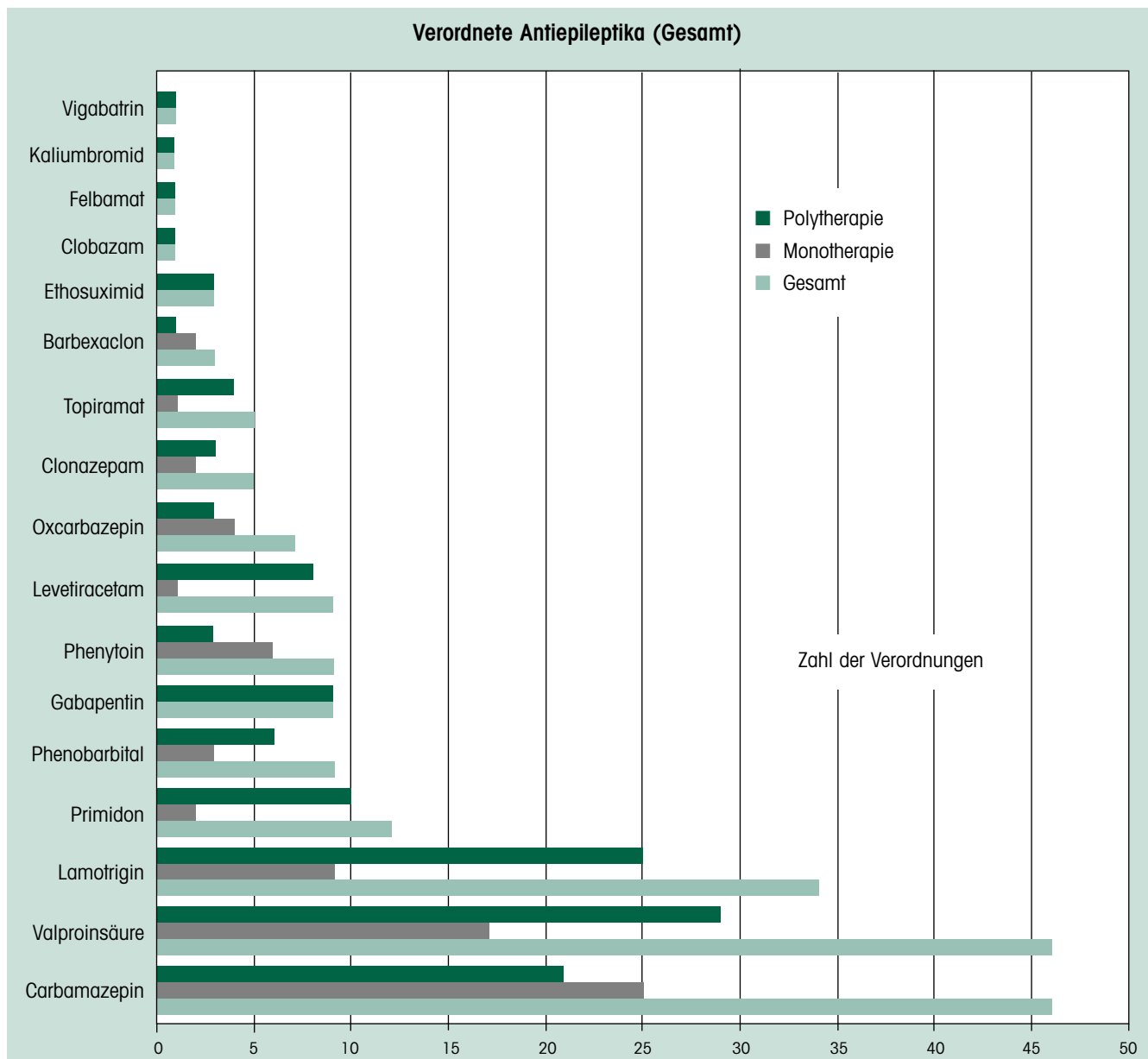


Abb. 6: Verordnete Antiepileptika (Zahl der Verordnungen in Monotherapie, Polytherapie und gesamt)

Therapie mit Antiepileptika (Anzahl der Probanden: 139)						
	Monotherapie	2er-Kombination	3er-Kombination	4er-Kombination	5er-Kombination	Gesamt
Carbamazepin	25	15	6	0	0	46
Valproinsäure	17	16	8	4	1	46
Lamotrigin	9	15	7	2	1	34
Primidon	2	4	3	2	1	12
Phenytoin	6	0	3	0	0	9
Phenobarbital	3	4	1	1	0	9
Levetiracetam	1	3	3	1	1	9
Gabapentin	0	7	2	0	0	9
Oxcarbazepin	4	1	2	0	0	7
Clonazepam	2	0	2	1	0	5
Topiramat	1	2	2	0	0	5
Barbexaclon	2	0	1	0	0	3
Ethosuximid	0	1	2	0	0	3
Clobazam	0	0	0	1	0	1
Kaliumbromid	0	0	0	1	0	1
Vigabatrin	0	0	0	1	0	1
Felbamat	0	0	0	0	1	1
keine Antiepileptika						13
ohne Angabe						1

Tab. 1: Therapie mit Antiepileptika in Mono- und Polytherapie

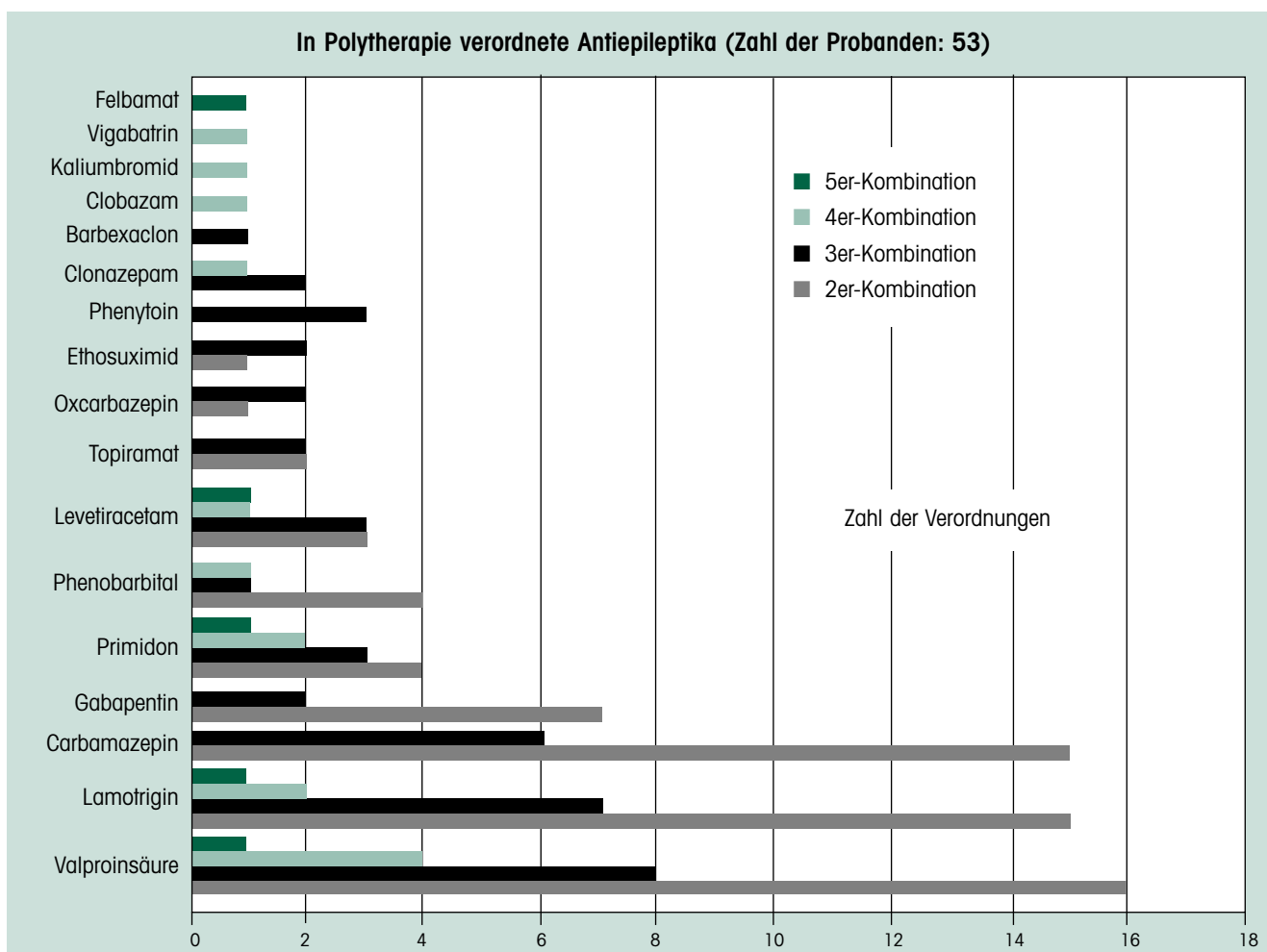


Abb. 7: In Polytherapie verordnete Antiepileptika

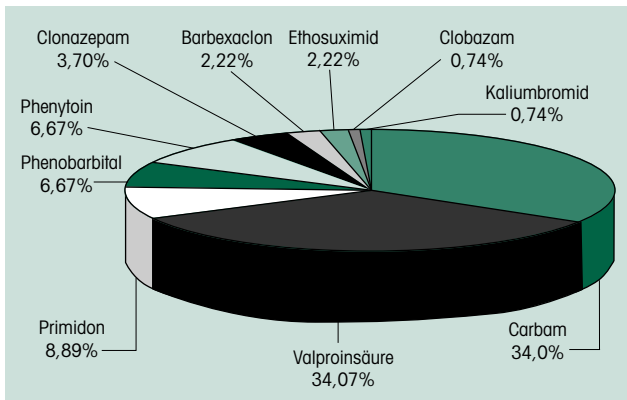


Abb. 8: Anteile der verschiedenen klassischen Antiepileptika an der medikamentösen Epilepsitherapie mit klassischen Antiepileptika

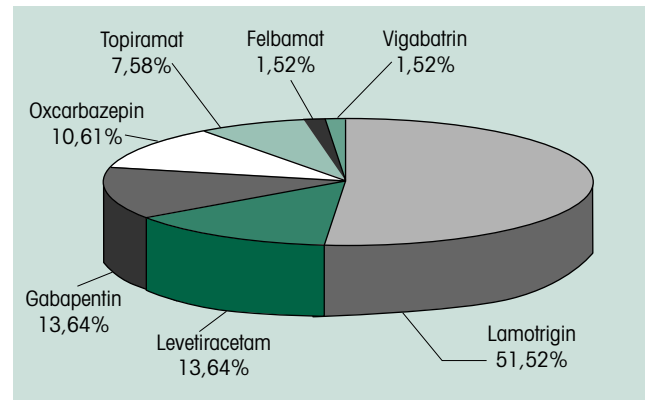


Abb. 9: Anteile der verschiedenen neueren Antiepileptika an der medikamentösen Epilepsitherapie mit neueren Antiepileptika

Auffällig ist die zunehmende Verordnung von Levetiracetam in verschiedenen Kombinationen.

Aus Abb. 6 kann die Zahl der Verordnungen der sog. klassischen Antiepileptika entnommen werden, jeweils angegeben ist die Gesamtzahl sowie die Zahl der Verordnungen in Mono- und in Polytherapie. Abb. 8. macht das Überwiegen der beiden Antiepileptika Carbamazepin (34,07%) und Valproinsäure (34,07%) besonders deutlich. Anders als das Carbamazepin, das zu 54% in Monotherapie und 46% in Polytherapie gegeben wird, kann man bei der Valproinsäure ein deutliches Überwiegen der Polytherapie-Verordnungen (62%) gegenüber den Monotherapie-Verordnungen (38%) erkennen.

Lamotrigin, das schon seit mehreren Jahren in Deutschland für verschiedene Indikationen zugelassen ist, führt ganz klar die Zahl der Verordnungen bei den sog. neueren Antiepileptika an, sowohl bei der Verordnung in Mono- als auch in Polytherapie (Abb. 6, 9). 74% der Lamotrigin-Verordnungen geschahen in Polytherapie. Überraschenderweise wird es schon in 26% der Fälle in Monotherapie verschrieben. Dem Lamotrigin folgen, allerdings mit Abstand, Levetiracetam (Keppra®), Gabapentin (Neurontin®) und Oxcarbazepin (Trileptal®), wobei Gabapentin entsprechend der Zulassung nur in Polytherapie verordnet wurde. Levetiracetam, das erst seit September 2000 in Deutschland für bestimmte Indikationen zugelassen ist, hat sich erstaunlich schnell durchsetzen können. Auffallend ist darüber hinaus, daß es in einem Fall – entgegen der Zulassung – in Monotherapie verordnet wurde. Auch das seltener verordnete Topiram (Topamax®) wurde in einem Fall in Monotherapie gegeben, obwohl es nur zur Zusatztherapie zugelassen ist.

Diskussion

Die amerikanische Epilepsy Foundation (Landover, Maryland) führte 1998 in den USA eine Umfrage unter sog. »healthcare professionals« durch, die für die fachgerechte Betreuung von Frauen mit Epilepsie verantwortlich waren. Unter den 3.535 »healthcare professionals«, die bereit waren, an der Umfrage teilzunehmen, waren u. a. Epileptologen, Neurologen, Endokrinologen, Gynäkologen und

Geburtshelfer, Hausärzte und Kinderärzte. Uns interessieren hier in erster Linie die Fragen, die die genannten Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Antiepileptika und der geschlechtlichen Entwicklung einer Frau einschließlich Schwangerschaft und Stillzeit betreffen. Erschreckend war, daß die meisten der befragten Fachleute nicht wußten, welche der Antiepileptika sich auf die Sicherheit oraler Kontrazeptiva auswirken (Frage wurde nur von 27% aller Teilnehmer richtig beantwortet). Und nur jeweils 27% der teilnehmenden Neurologen und Endokrinologen bzw. 28% der Gynäkologen und Geburtshelfer schätzten das Risiko von Kindern, deren Mütter an Epilepsie leiden, mit sog. großen Mißbildungen zur Welt zu kommen, richtig ein. Selbst 65% der Epileptologen wußten nicht darüber Bescheid, daß Frauen mit Epilepsie in einem höheren Maße an Osteoporose leiden als gesunde Vergleichspersonen [41]. Auch Penovich beschreibt in einer Veröffentlichung, daß es in Großbritannien und den USA offensichtlich sogar unter den Fachleuten ein Wissensdefizit bezüglich der speziellen Zusammenhänge zwischen der Grunderkrankung Epilepsie, ihrer medikamentösen Behandlung und möglicher Auswirkungen auf die geschlechtliche Entwicklung der Frau einschließlich Schwangerschaft und Stillzeit gibt. Vor allem unter den Gynäkologen und Geburtshelfern scheint hiernach der Bedarf an Informationen über diese Zusammenhänge groß zu sein [48]. Dementsprechend ist eine Weitergabe solcher Informationen an die betroffenen Frauen oft nur unzulänglich. Begleitbriefe von vielen an unserer Umfrage teilnehmenden Probandinnen zeigen, daß die Situation in Deutschland ähnlich aussieht. Besonders oft wird neben einem unzureichenden Wissen um mögliche Zusammenhänge eine mangelnde Zusammenarbeit zwischen behandelnden Neurologen einerseits und Gynäkologen bzw. Geburtshelfern andererseits beklagt (persönliche Mitteilungen).

Wie schon oben angedeutet, können Antiepileptika auf den verschiedensten Wegen in die geschlechtliche Entwicklung einer Frau einschließlich Schwangerschaft und Stillzeit eingreifen. Da jedoch bei der überwiegenden Zahl der Mädchen und Frauen mit Epilepsie eine medikamentöse Epilepsitherapie indiziert ist, müssen mögliche Auswir-

kungen dieser Therapie bei der Behandlung mit berücksichtigt werden. Oberstes Ziel einer jeden antiepileptischen Behandlung sollte die Anfallsfreiheit ohne unerwünschte medikamentöse Nebenwirkungen sein. Dabei müssen dem behandelnden Arzt und dem Patienten aber klar sein, daß es Formen der Epilepsie gibt, bei denen das Ziel der Anfallsfreiheit nur sehr schwer zu erreichen ist (z. B. bei verschiedenen frühkindlichen Epilepsien). Hier sollte eine möglichst weite Reduzierung der Anfallshäufigkeit erfolgen, ohne daß es zu gravierenden Nebenwirkungen kommt. Die Auswahl des wirksamsten Medikaments wird grundsätzlich von der Diagnose bestimmt. Nach einer sehr einfachen, in vielen Fällen jedoch ausreichenden Behandlungsregel unterscheidet man primär generalisierte von fokalen Epilepsie-Formen. Mittel der ersten Wahl bei generalisierten Epilepsien sollte danach die Valproinsäure sein. Bei fokalen Epilepsien wird dagegen Carbamazepin als Mittel der ersten Wahl eingesetzt, Valproinsäure stellt allerdings eine geeignete Alternative dar. Beide Substanzen gehören zu den sog. klassischen Antiepileptika. In den letzten Jahren erschienen nun zunehmend neue Substanzen auf dem Markt, die man unter dem Begriff der neueren Antiepileptika zusammenfaßt. Immer häufiger werden jetzt zur Therapie fokaler Epilepsie-Formen bestimmte neuere Antiepileptika (besonders Vigabatrin und Lamotrigin) verwendet, wenn mit den Mitteln der ersten Wahl keine Anfallsfreiheit zu erzielen ist. Man gibt ihnen nun öfter den Vorzug vor den klassischen Antiepileptika der zweiten und dritten Wahl, weil es scheint, daß einige von ihnen weniger gravierende Nebenwirkungen als diese haben. Auch bei den generalisierten Epilepsie-Formen hat eines der neueren Antiepileptika, das Lamotrigin, die alternativen klassischen Antiepileptika von ihren Plätzen der zweiten bzw. dritten Wahl verdrängt.

Klassische Antiepileptika

Entsprechend dieser Vorgabe sind auch in unserer Studie Carbamazepin und Valproinsäure die am häufigsten von den Probandinnen angegebenen Antiepileptika, wobei Carbamazepin wesentlich häufiger als Valproinsäure in Monotherapie verordnet wurde. Beide Antiepileptika wurden insgesamt jedoch gleich oft gegeben, d. h. in 73,6% der Fälle wurden Probandinnen mit einem der beiden klassischen Mittel der ersten Wahl in Mono- und Polytherapie behandelt (Tab. 1). Daß Carbamazepin häufiger als Valproinsäure als alleiniges Arzneimittel angegeben wurde, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit an der Häufigkeitsverteilung von generalisierten bzw. fokalen Epilepsie-Formen bei den Probandinnen unserer Studie. Obgleich ursprünglich auch in dieser Hinsicht eine gleichmäßige Verteilung angestrebt worden war, ergab sich bei der Durchsicht der ausgefüllten Bögen mit 73 Nennungen (52,52%) ein leichtes Überwiegen der fokalen – einschließlich der sekundär generalisierenden – Epilepsie-Formen. Bei 5,76% unklarer Zuordnung betrug die Zahl der Probandinnen mit primär generalisierten Epilepsie-Formen nur 57, dies entspricht 41,01%

(Abb. 2). Die Ursache für das Überwiegen der Probandinnen mit fokalen Epilepsie-Formen liegt wohl nicht nur in der generell höheren Zahl der verschiedenen Formen fokaler Anfälle gegenüber den vielfältigen generalisierten Anfällen, sondern wahrscheinlich auch in der Themenstellung unserer Studie. Naturgemäß sind Frauen, bei denen es bereits zu Problemen in dieser Hinsicht gekommen ist, an einer solchen Studie eher interessiert und in höherem Maße bereit, daran teilzunehmen, nicht zuletzt in der Hoffnung, durch die Studie nähere Erkenntnisse zur eigenen Problematik zu erlangen. Verschiedene Veröffentlichungen in der Vergangenheit haben bereits sichtbar gemacht, daß es gerade bei Frauen mit bestimmten fokalen Anfällen gehäuft zu Hormonstörungen und damit auch zu Störungen im Bereich der sexuellen Entwicklung kommt [4, 5, 9, 17, 39, 42].

Wirkungen auf die geschlechtliche Entwicklung

Zu welchen Auswirkungen auf die geschlechtliche Entwicklung einer an Epilepsie leidenden Frau kann es nun durch die Einnahme der am häufigsten verordneten klassischen Antiepileptika kommen?

■ Versagen oraler Kontrazeption

Am besten bekannt bei Ärzten und anderem Fachpersonal ist wohl der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antiepileptika und einem möglichen Versagen oraler Kontrazeptiva. Dies wird auch in der oben genannte amerikanische Veröffentlichung zur fachgerechten Betreuung von Frauen mit Epilepsie [41] deutlich, denn 59% der Befragten dieser Studie gaben hier die richtige Antwort. Weniger bekannt scheint jedoch zu sein, daß nicht alle Antiepileptika sich auf diese Weise auswirken. Wie schon oben angegeben, wußten nur 27% der Befragten, welche Antiepileptika sich auf die Sicherheit oraler Kontrazeptiva auswirken. Crawford und Lee [8] berichteten 1999 in einer großen britischen Studie, in der Frauen mit Epilepsie zu ihrem Wissen über geschlechtsbedingte Unterschiede in der Behandlung ihrer Grunderkrankung befragt wurden, daß 51% der Frauen zwischen 16 und 55 Jahren ihren Angaben nach nie darüber informiert wurden, daß es Interaktionen zwischen oralen Kontrazeptiva und Antiepileptika geben kann. Auch in unserer Studie gab z. B. eine der Probandinnen auf die Frage Nr. 16 (»Nehmen bzw. nahmen Sie/Nimmt bzw. nahm sie zusätzlich zu den Antiepileptika Hormonpräparate [z. B. »Pille«] ein? Wenn ja: Welche? Wie lange?«) die Antwort, daß eine solche Einnahme für sie doch grundsätzlich verboten sei. Der Grund dafür, daß die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva durch bestimmte Antiepileptika herabgesetzt werden kann, liegt in einer Enzyminduktion und dem dadurch bedingten rascheren Abbau der Hormone in der Leber [2, 25, 30, 36]. Zu den enzyminduzierenden Antiepileptika gehört eines der beiden von unseren Probandinnen am häufigsten genannten Antiepileptika, das Carbamazepin. Andere klassische Antiepileptika, die ebenfalls und zum Teil wohl noch stärker enzyminduzierend [7] wirken, sind Phenobarbital, Pheny-

toin und Primidon (Tab. 2). Hingegen beeinflusst die Valproinsäure die Wirksamkeit der »Pille« ganz sicher nicht, auch Ethosuximid führt wahrscheinlich nicht zu einem erhöhten Versagen der oralen Kontrazeption. Zeichen eines relativen Östrogenmangels bei der gleichzeitigen Gabe von enzyminduzierenden Antiepileptika und hormonellen – heute meist niedrig dosierten – Kontrazeptiva ist ein vermehrtes Auftreten von Durchbruchblutungen. Solche Durchbruchblutungen weisen auf einen ungenügenden kontrazeptiven Schutz hin! Es sollten dann orale Kontrazeptiva mit höherem Östrogengehalt (keine sog. Minipille!) verordnet werden. Besser wäre allerdings die alternative oder zusätzliche Anwendung nicht hormoneller kontrazeptiver Mittel oder, falls dies die neurologische Situation erlaubt, ein Wechsel auf ein nicht-enzyminduzierendes Antiepileptikum.

■ Osteomalazie, Osteoporose

Ein auch auf die Enzyminduktion bestimmter, vorwiegend klassischer Antiepileptika zurückzuführendes Problem tritt vor allem bei Frauen in der Zeit des Klimakteriums und danach auf. Eine Langzeittherapie mit Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin oder Primidon führt wahrscheinlich ebenfalls durch Enzyminduktion zum beschleunigten Abbau von Vitamin D. Das Vorhandensein von ausreichend Vitamin D ist jedoch eine wichtige Voraussetzung für die Aufnahme von Kalzium in den Körper und eine ungestörte Verkalkung der Knochen. Ein auf diese Weise hervorgerufener Kalziummangel trägt mit zu der erhöhten Osteomalazie- und Osteoporoserate bei an Epilepsie leidenden Frauen bei [54, 56]. Da es während des Klimakteriums und danach physiologischerweise durch die nachlassende Östrogenproduktion zu einem vermehrten Knochenabbau kommt, sind hiervon besonders menopausale und postmenopausale Frauen mit Epilepsie betroffen. Dieses erhöhte Osteoporoserisiko epilepsiekranker Frauen, die enzyminduzierende Antiepileptika einnehmen, war jedoch beispielsweise nur 34% der befragten amerikanischen Gynäkologen und Geburtshelfer [41] bekannt! Frauen mit Epilepsie, die auf enzyminduzierende Antiepileptika angewiesen sind, sollten daher unbedingt darauf achten, ausreichend Kalzium, Vitamin D und Eiweiß zu sich zu nehmen. In Erwägung gezogen werden sollte neben einer genügend hoch dosierten Hormontherapie auch ein Umsteigen auf ein nicht-enzyminduzierendes Antiepileptikum, falls keine neurologischen Gründe dagegen sprechen.

■ Menopausale Beschwerden

Probleme können sich bei epilepsiekranken Frauen auch aus den typischen vegetativen Wechseljahrsbeschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Herzjagen etc. ergeben. Sie werden von den konsultierten Gynäkologen in der Regel mit einer substituierenden Gabe von Östrogenen, eventuell auch der Gabe einer Östrogen-Gestagen-Kombination behandelt. Bei gleichzeitiger Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika sind diese Hormone jedoch weniger wirksam. In einem Fall traten bei einer hochdosierten

Östrogengabe unter gleichzeitiger antiepileptischer Therapie erhebliche Nebenwirkungen durch die Östrogeneinnahme auf, ohne daß sich eine Besserung der Wechseljahrsbeschwerden zeigte (persönliche Mitteilung). Andere berichten jedoch vom positiven Effekt einer substituierenden Hormontherapie bei einer postmenopausalen Frau mit Epilepsie sowohl in bezug auf die Anfallsituation als auch auf Wechseljahrsbeschwerden und Fettstoffwechsel [47]. Doch sind Erkenntnisse hierzu insgesamt noch immer recht spärlich.

■ Sexuelle Probleme

Ein weiteres, nur selten zwischen Arzt und Patient erörtertes Problem ist das möglicher sexueller Probleme bei Menschen mit Epilepsie. Aus verschiedenen Gründen kann es bei Männern und Frauen mit Epilepsie zu einer geringeren sexuellen Aktivität – infolge etwa eines geringeren sexuellen Antriebs – und auch zu einer eingeschränkten Fertilität im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung kommen. Einer der möglichen Gründe hierfür kann die Einnahme bestimmter Antiepileptika (v. a. von Barbituraten) sein. Diese führen zu einer Erhöhung der Menge an Transporteiweißen für Steroidhormone (sex hormone binding globulin [SHBG]) im Blut. Dadurch kommt es dort zu einer Verringerung des freien, biologisch aktiven Hormons. Bestimmte antiepileptisch wirkende Medikamente wie Primidon oder Phenobarbital können aber auch über einen rascheren Abbau der Sexualhormone durch Enzyminduktion in der Leber zur Verringerung der Libido und sexuellen Potenz führen. Diese und andere Mechanismen mit den genannten möglichen Folgen der verringerten Libido und geringeren sexuellen Potenz, von erniedrigten Testosteronwerten, Oligozoospermie und pathologisch aussehenden Spermien sind bei Männern in zahlreichen Studien untersucht worden [11, 16, 23, 48]. Daß entsprechende Probleme nicht nur bei Männern, sondern auch bei Frauen auftreten können, wurde immer wieder in verschiedenen Veröffentlichungen artikuliert [38, 39, 40, 42, 48]. Die Gründe für sexuelle Probleme und eine geringere Fertilität bei Frauen mit Epilepsie sind nicht immer nur – wie so oft vermutet – neurologischer, psychologischer oder soziologischer Natur, auch die Therapie mit Antiepileptika kann eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen. Wie schon erwähnt, scheint bei Frauen und Männern mit Epilepsie die Entwicklung sexueller Bedürfnisse verzögert. Epilepsiekranken Frauen berichten seltener als der Durchschnitt der Bevölkerung von einem zufriedenstellenden Sexualleben. Faktoren wie geringere Erregbarkeit, größere sexuelle Ängstlichkeit, Dyspareunie, Vaginismus, Anorgasmie und sexuelle Unzufriedenheit, die etwa der Erfüllung eines Kinderwunsches im Wege stehen können, können auch durch eine Antiepileptikatherapie mit beeinflusst werden. Da Valproinsäure nicht enzyminduzierend wirkt, hat man früher – falls dies aus neurologischen Gesichtspunkten möglich war – einen Wechsel auf dieses klassische Antiepileptikum sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit sexuellen bzw. Fertilitäts-Problemen vorgeschlagen.

	Enzyminduktion (Cytochrom P450-System)	Teratogenität/Embryotoxizität
Klassische Antiepileptika:		
Carbamazepin	ja	ja
Valproinsäure	nein (Enzym-Inhibitor)	ja
Phenytoin	ja	ja
Phenobarbital	ja	
Clonazepam	nein	ja
Ethosuximid	nein	?
Neuere Antiepileptika:		
Lamotrigingin	nein	? (bislang kein Hinweis)
Gabapentin	nein	? (bislang kein Hinweis)
Felbamat	ja	? (bislang kein Hinweis)
Topiramataf	ja	Hinw. i. Tiervers.; Hypospadie
Levetiracetam	nein	Hinweise im Tierversuch
Vigabatrin	nein	ja (?); Mißbildungen, Spontanaborte
Oxcarbazepin	nein	Hinweise im Tierversuch

Tab. 2: Antiepileptika – Enzyminduktion /Teratogene Effekte

■ Hyperandrogenismus

Eine Therapie mit Valproinsäure führt bei einer Reihe von Mädchen und Frauen über eine direkte Beeinflussung des Steroidmetabolismus zu einem Hyperandrogenismus mit Menstruationsproblemen und sexuellen Reifungsstörungen während der Pubertät (Folgen in unterschiedlichem Ausmaß: Vermännlichung im Habitus, Klitorishypertrophie, Atrophie der Mammæ, Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, kräftige Muskulatur; möglich sind auch vermehrte Stimmungsschwankungen und erhöhte Aggressivität) sowie zu erheblichen Fertilitätsproblemen in der Zeit der sexuellen Reife. Ein weiteres, gravierendes Probleme vor allem bei der Therapie mit Valproinsäure ist das Auftreten von erhöhten Androgenwerten im Zusammenhang mit polyzystischen Ovarien. Typische Folgen sind anovulatorische Zyklen, Oligo- oder Amenorrhoe und Sterilität, oftmals – jedoch nicht immer – einhergehend mit großen Gewichtsproblemen [22, 26, 37, 55]. Das Syndrom der polyzystischen Ovarien ist ein multiätiologisches, bei dem noch nicht alle Einzelheiten der Entstehung geklärt sind. Doch scheint es so zu sein, daß bei den Frauen, bei denen eine Valproattherapie ursächlich eine Rolle spielt, der Wechsel zu einem der neueren Antiepileptika (s. u.) schon vorhandene Zysten sich zurückbilden läßt [24]. Daher wird in den letzten Jahren immer öfter vorgeschlagen, bei Frauen mit Epilepsie generell während der Geschlechtsreife, d. h. während der potentiellen Fortpflanzungsperiode, auf ein anderes, aus neurologischer und gynäkologischer Sicht verträgliches Antiepileptikum (etwa eines der neueren Antiepileptika, s. u.) auszuweichen [4].

■ Teratogenität

Ein schon längere Zeit bekanntes, großes Problem bei der antiepileptischen Therapie von Frauen mit Kinderwunsch ist die teratogene Wirkung verschiedener klassischer Anti-

epileptika. Obwohl auch bei untherapierten Frauen mit Epilepsie das Risiko für Fehlbildungen bei ihren Kindern leicht erhöht ist, ist es sicher, daß die Einnahme bestimmter klassischer Antiepileptika (Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin und Valproinsäure) die Zahl der Fehlbildungen unter den betroffenen Kindern erhöht, und zwar abhängig von der Art und Dosis des zugeführten Antiepileptikums [44]. Typisch sind sog. kleine und große Mißbildungen, u. a. kraniale Dismorphien, Skelettanomalitäten, Mikrozephalie, angeborene Herzfehler, reduziertes intrauterines Wachstum und Neuralrohrdefekte. Bei den beiden in Deutschland am häufigsten verordneten klassischen Antiepileptika ist das Risiko für das Auftreten einer Spina bifida/Meningomyelozele um etwa 2–3% (Valproinsäure) bzw. 0,5–1% (Carbamazepin) erhöht [1, 10, 34, 46, 57]. Valproinsäure ist dabei das einzige Antiepileptikum, bei dem die Dosisabhängigkeit des Auftretens von fetalen Mißbildungen mehrfach untersucht wurde. Bei Dosen von über 1.000 mg/d oder hohen Spitzenwerten scheint das Risiko für das Auftreten der sog. großen Fehlbildungen wie Neuralrohrdefekte anzusteigen [33]. Am häufigsten sieht man übrigens solche Mißbildungen bei einer Kombinationstherapie mit zwei oder drei Antiepileptika während der Schwangerschaft. Auch Kleinwuchs und kognitive Entwicklungsstörungen wurden im Rahmen eines solchen fetalen Antiepileptika-Syndroms beschrieben.

■ Schwangerschaft

Bei der Mehrzahl der Frauen mit Epilepsie hat eine Schwangerschaft keinen wesentlichen Einfluß auf den Verlauf der Grunderkrankung Epilepsie. Nur etwa 10% der Frauen berichten von einer wesentlichen Verschlechterung der Anfallssituation. Als Ursachen für eine Zunahme der Anfallsfrequenz während einer Schwangerschaft kommen unterschiedliche Faktoren in Betracht [46], etwa eine ver-

minderte Aufnahme des Antiepileptikums über den Magen-Darm-Trakt, ein verstärkter Ab- und Umbau in der Leber, eine erhöhte Ausscheidung über die Nieren, eine herabgesetzte Bindung an Transporteiweiße und ein erhöhtes Verteilungsvolumen durch die Zunahme des mütterlichen Plasmavolumens sowie die Ausdehnung auf den zusätzlichen kindlichen Raum (Fetus/Plazenta). Auch in der Schwangerschaft häufig eingesetzte Zusatzmedikamente wie Laxanzien und Diuretika können den Serumspiegel beeinflussen. Weiterhin können Schwangerschaftskomplikationen wie Gestosen zu einer relativen Unterdosierung mit Antiepileptika führen. An erster Stelle der möglichen Ursachen steht wahrscheinlich der Abfall der Plasmakonzentration an Antiepileptika [6]. Dies kann zum einen durch das eigenmächtige Weglassen bzw. niedrigere Dosieren der antiepileptischen Medikamente aus Angst vor kindlichen Fehlbildungen sein. Zum anderen sinkt die Plasmakonzentration von Phenytoin, Phenobarbital und Primidon auch bei korrekter Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft bei einem Teil der Frauen leicht bis deutlich ab [32]. Der Carbamazepin-Spiegel scheint weniger stark abzufallen. Wahrscheinlich ist es jedoch das Zusammenwirken verschiedener Faktoren, das letztlich zu einer relativen Unterdosierung der eingenommenen Medikamente führt. Es ist durchaus möglich, daß dadurch ein z. T. erheblicher Mehrbedarf (bis zu 50%) an Antiepileptika im Laufe einer Schwangerschaft besteht, oft jedoch erst im zweiten oder dritten Schwangerschaftsdrittel. Während der Schwangerschaft sollten daher regelmäßig Serumspiegelbestimmung durchgeführt werden, um eine für Mutter und Kind optimale Dosierung herauszufinden und das Auftreten von Anfällen zu verhindern. Nicht bei jedem Abfall des Serumspiegels muß die Dosis des Antiepileptikums sofort erhöht werden. Tritt jedoch ein Anfall auf, sollte unbedingt zu einer Dosiserhöhung geraten werden.

■ Perinatalperiode

Obwohl Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen mit Epilepsie wahrscheinlich nicht häufiger auftreten als bei unbelasteten Frauen und auch der Geburtsverlauf sich in der Regel nicht von dem bei Frauen ohne Epilepsie unterscheidet, ist die Sterblichkeit für das Kind in der Perinatalperiode (29. Schwangerschaftswoche bis 7. Lebenstag) etwa doppelt so hoch wie bei Kindern, deren Mütter nicht an Epilepsie leiden [35]. Die genaue Ursache für die erhöhte Sterblichkeit ist noch immer nicht ausreichend geklärt. Wahrscheinlich spielen mehrere Faktoren dabei eine Rolle. Zum einen können bei Neugeborenen in den ersten Lebenstagen, meist während oder unmittelbar nach der Geburt, Gerinnungsstörungen auftreten, wenn die Mutter während der Schwangerschaft enzyminduzierende Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin) eingenommen hat. Es besteht dann die Gefahr von Hirn- und abdominalen Blutungen. Eine vorbeugende Behandlung dieser Mütter vor der Geburt und der Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt mit Vitamin K (1 mg Konakion®/kg Körpergewicht) wird deshalb empfohlen [12].

Darüber hinaus treten bei Kindern epilepsiekranker Mütter, die während der Schwangerschaft Antiepileptika eingenommen haben, häufig Verhaltensauffälligkeiten in der Neugeborenenperiode auf. Es werden sowohl sedative Effekte als auch Entzugssymptome beschrieben. Zu einer besonders starken Sedierung kommt es nach Phenobarbital und Primidon [4]. Die während der Schwangerschaft in den Blutkreislauf des Ungeborenen gelangten Antiepileptika werden nach der Geburt nur langsam abgebaut. Die Halbwertszeit der Antiepileptika ist in der Neugeborenenperiode erheblich länger als zu einem späteren Zeitpunkt. Meist ist die Sedierungsphase nach etwa einer Woche beendet. Die oft dann erst einsetzenden Entzugsserscheinungen können aber noch einige Tage bis mehrere Monate anhalten. Seltener treten beide Phasen gleichzeitig auf. Dies wurde vor allem von Säuglingen beschrieben, deren Mütter während der Schwangerschaft Primidon eingenommen hatten. Schwere Entzugsserscheinungen sieht man meist bei ungestillten Kindern. Sie können durch Stillen abgemildert werden, da mit der Muttermilch auch etwas vom Antiepileptikum der Mutter (in unterschiedlichen Mengen, je nach Art des Antiepileptikums) vom Säugling aufgenommen wird. Nur in ganz seltenen Fällen kann es dann, wenn die Mutter hohe Dosen von Antiepileptika während der Schwangerschaft einnehmen mußte, beim Säugling zu einem Entzugsanfall kommen.

■ Stillzeit

Nach der Geburt eines Kindes muß ebenfalls berücksichtigt werden, daß Antiepileptika in unterschiedlichem Maße in die Muttermilch übergehen können und es auf diese Weise zu einer medikamentösen Beeinflussung des kindlichen Stoffwechselgeschehens kommen kann [28, 31]. Die beim Stillen dem Kind zugeführte Medikamentenmenge hängt von der Eiweißbindung der Substanz ab. Nur der freie Anteil des Antiepileptikums gelangt in die Milch. Ethosuximid hat z. B. eine niedrige Serumeiweißbindung und tritt daher zu etwa 90% in die Muttermilch über, während Valproinsäure fast vollständig an Eiweiß gebunden transportiert wird, so daß der Valproinsäurespiegel in der Muttermilch nur etwa 2,5% des Spiegels im mütterlichen Blut beträgt. Nur relativ geringe Mengen von Phenytoin gelangen in die Muttermilch. Wird der Säugling durch die mit der Muttermilch aufgenommene Dosis des Antiepileptikums zu stark sediert, kann sich dies z. B. in einer ausgeprägten Trinkschwäche und unzureichender Gewichtszunahme äußern. Eine starke Sedierung des Säuglings kann man häufiger dann beobachten, wenn die Mutter hohe Dosen Primidon, Phenobarbital oder Benzodiazepine benötigt, da diese Substanzen von der kindlichen Leber in den ersten Lebenstagen nur sehr langsam abgebaut werden [4]. Es kann daher nötig werden, die Trinkmenge an der Brust zu reduzieren und eine Mahlzeit zuzufüttern. Nur selten ist es nötig, ganz abzustillen. Auf der anderen Seite können die mit der Muttermilch aufgenommenen, meist relativ niedrigen Dosen an Antiepileptika den plötzlichen Medikamentenentzug nach der Geburt abmildern. Die Ver-

haltensauffälligkeiten wie Zittern, starke Unruhe, heftiges Schreien, Hypertonus etc. treten bei gestillten Kindern epileptischer Mütter in einem wesentlich geringeren Maße auf als bei ungestillten.

■ *Postpartale Erhöhung der Anfallsfrequenz*

Bei Müttern mit Epilepsie kommt es in den Tagen nach der Geburt gehäuft zu epileptischen Anfällen. So hat etwa ein Viertel der Frauen in den ersten vier Wochen nach der Geburt einen bis mehrere epileptische Anfälle. Zu den Ursachen gehören neben dem Schlafentzug auch die unregelmäßige Einnahme bzw. Nichteinnahme der benötigten Antiepileptika. Unmittelbar nach der Geburt eines Kindes kann es bei regelmäßiger Einnahme zu einer Sedierung der Mutter aufgrund eines starken Anstiegs der Serumkonzentrationen an Antiepileptika kommen, da das Verteilungsvolumen mit der Geburt ganz plötzlich absinkt [4]. Es ist daher wichtig, in den ersten Tagen des Wochenbetts auf Intoxikationszeichen zu achten und dann ggf. die Dosis vorsichtig zu reduzieren.

Neuere Antiepileptika

Seit einigen Jahren gibt es auch im deutschsprachigen Raum zunehmend Alternativen zu den oben besprochenen klassischen Antiepileptika. Unter dem Begriff der neueren Antiepileptika faßt man so verschiedene Substanzen wie Lamotrigin, Gabapentin, Felbamat, Vigabatrin, Oxcarbazepin, Topiramamat und Levetiracetam zusammen. Da einige dieser Substanzen (wie etwa das Levetiracetam) dem behandelnden Arzt und den Patienten noch nicht allzu lange zur Verfügung stehen und sie darüber hinaus z. T. auch nur für bestimmte Indikationen zugelassen sind, gibt es hier dementsprechend erst spärliche Erkenntnisse über mögliche Einflüsse auf die geschlechtliche Entwicklung der betroffenen Mädchen und Frauen einschließlich Schwangerschaft und Stillzeit.

Durch die vorliegende Studie wurde deutlich, daß diese neueren Antiepileptika zunehmend bei Mädchen und Frauen eingesetzt werden, und zwar nicht nur in Polytherapie (Abb. 6, Tab.1), sondern auch immer häufiger in Monotherapie (Lamotrigin und Oxcarbazepin; Abb. 6). Lamotrigin nimmt damit bei den Mädchen und Frauen unserer Studie mittlerweile schon den dritten Platz unter den in Monotherapie verordneten Antiepileptika ein. Bei den in Polytherapie verordneten Substanzen liegt es sogar an zweiter Stelle. Überraschend war, daß das erst seit Frühjahr 2000 in Deutschland zugelassene Oxcarbazepin mit 5,56% in dieser Patientengruppe schon auf dem fünften Platz der in Monotherapie verordneten Antiepileptika liegt, auffällig auch die zunehmende Verordnung von Levetiracetam (zugelassen in Deutschland erst seit Ende September 2000) in verschiedenen Kombinationen. Zwei der neueren Antiepileptika (Levetiracetam und Topiramamat) waren darüber hinaus – entgegen ihrer Zulassung – jeweils in einem Fall in Monotherapie gegeben worden, obwohl sie bislang nur zur Zusatztherapie verordnet werden dürfen.

■ *Enzyminduktion*

Bekannt ist, daß es auch unter den neueren Antiepileptika enzyminduzierende Substanzen gibt, und zwar sind dies Topiramamat und Oxcarbazepin, in geringem Maße auch Felbamat. Oxcarbazepin regt das Cytochrom P450-Enzymsystem der Leber an, jedoch in einem geringeren Grad als Carbamazepin. Trotzdem ist es in der Lage, die Effektivität hormonaler Kontrazeptiva zu beeinträchtigen [3, 27, 29, 53]. Topiramamat wirkt ebenfalls enzyminduzierend und reduziert dadurch den Östradiolspiegel um etwa 30%. [51]. Felbamat aktiviert das Cytochrom P450-System der Leber zwar nur in sehr geringem Maße, mögliche Auswirkungen auf das Hormonsystem sind jedoch nicht auszuschließen [48, 52]. Insgesamt scheint es so zu sein, daß die meisten der neueren Antiepileptika keinen oder nur einen minimalen Effekt auf die verschiedenen Geschlechtshormonspiegel im Blut haben. Gabapentin [14] und Tiagabin [52] wirken sich nicht auf die Effektivität oraler Kontrazeptiva aus. Lamotrigin ist ganz sicher nicht enzyminduzierend und beeinflusst damit die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva in Monotherapie nicht [49]. Da Vigabatrin weder metabolisiert noch an Proteine gebunden wird und nicht enzyminduzierend wirkt, sind Auswirkungen auf das Hormonsystem unwahrscheinlich [52]. Auch Levetiracetam beeinflusst das Cytochrom P450-Enzymsystem der Leber nicht [20, 48]. Danach sind also in der Gruppe der neueren Antiepileptika nur von Oxcarbazepin, Topiramamat und Felbamat geringe negative Auswirkungen auf die sexuelle Aktivität und Fertilität der so behandelten Frauen zu erwarten. Obwohl es hier bislang noch kaum Erkenntnisse gibt, dürfte ähnliches für die Auswirkung auf die Knochengesundheit der Patientinnen, für die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva und das mögliche Auftreten von Gerinnungsstörungen bei Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft mit den genannten enzyminduzierenden neueren Antiepileptika behandelt wurden, gelten.

■ *Teratogenität, Embryotoxizität*

Auch über mögliche embryotoxische bzw. teratogene Wirkungen der neueren Antiepileptika gibt es bislang noch keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen. Bei Felbamat, Gabapentin, Tiagabin und Lamotrigin brachten Tierversuche keine Hinweise auf embryotoxische bzw. teratogene Wirkungen [51]. Anders dagegen bei Topiramamat, Levetiracetam, Vigabatrin und Oxcarbazepin (Tab. 2). So kam es nach der Einnahme von Topiramamat in der Schwangerschaft (z. T. in Kombinationstherapie) in mehreren Fällen bei den betroffenen Neugeborenen zu einer Hypospadie. Ein kausaler Zusammenhang ist jedoch bisher noch nicht gesichert [52]. Hier wie bei Levetiracetam, Vigabatrin und Oxcarbazepin hatte es im Tierversuch schon Hinweise auf eine mögliche teratogene Wirkung der Substanz gegeben. Bei einer begrenzten Zahl von Frauen, die während einer Schwangerschaft Vigabatrin erhielten, wurde von kongenitalen Anomalien und schweren Mißbildungen der Kinder sowie von Spontanaborten berichtet [52]. Auch in diesen Fällen ist der kausale Zusammenhang noch nicht völlig

geklärt. Bei einer Frau, die mit Vigabatrin behandelt wird und die nun eine Schwangerschaft plant, sollte jedoch unbedingt die Behandlung überprüft werden. Obwohl es nicht bekannt ist, ob Vigabatrin in die Muttermilch übergeht, wird empfohlen, während der Behandlung nicht zu stillen. Auch von Felbamal, Tiagabin, Topiramal, Lamotrigin und Levetiracetam ist bislang nicht bekannt, ob sie in die Muttermilch übertreten. Von Gabapentin und Oxcarbazepin weiß man dagegen, daß sie in die Muttermilch übergehen. Bislang sind jedoch noch keine Schädigungen gestillter Kinder durch die so belastete Muttermilch bekannt geworden [52].

Schlußfolgerung

Obwohl sich also bisher ein recht günstiges Bild für den Einsatz von neueren Antiepileptika bei Frauen mit Epilepsie – vor allem während Schwangerschaft und Stillzeit – ergibt, muß man noch immer sagen, daß es zu wenig Erfahrung mit den genannten Substanzen gibt, um sie grundsätzlich etwa für schwangere und stillende Frauen zu empfehlen. Wichtig ist, eine Therapie mit nur einem Medikament anzustreben, da die zahlreichen im Text angeführten Nebenwirkungen und Interaktionen in viel stärkerem Maße bei Patientinnen auftreten, die eine antiepileptische Polytherapie erhalten bzw. deren Behandlung über einen langen Zeitraum durchgeführt wird. So läßt etwa eine Polytherapie das Risiko für das Auftreten von fetalen Mißbildungen erheblich ansteigen [45]. Grundsätzlich sollte ein ideales Antiepileptikum für Frauen neben der natürlich anzustrebenden Anfallsfreiheit nicht enzyminduzierend wirken, keine oder nur eine geringe Proteinbindungsrate aufweisen und nicht teratogen bzw. embryotoxisch sein. Es scheint so zu sein, daß bestimmte neuere Antiepileptika (etwa Lamotrigin) einige dieser Eigenschaften besitzen.

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie all den Frauen mit Epilepsie bzw. deren Verwandten und Betreuern, die sich bereit erklärt haben, an dieser Befragung teilzunehmen, sowie den Epilepsie-Selbsthilfvereinigungen, speziell hier den Landesverbänden NRW und Bayern sowie der DE, die diese Studie publik gemacht haben. Darüber hinaus möchte ich auch Herrn Prof. Nicolas Nowack vom Zentrum f. Soz. Psychiatrie, Psychiatrisches Pflegeheim Salzwedel, danken, durch dessen tatkräftige Unterstützung noch einige Frauen mehr für die Studie gewonnen werden konnten.

Literatur

1. Annegers JF, Elveback LR, Hauser WA, Kurland LT: Do anticonvulsants have a teratogenic effect? *Arch Neurol* 1974; 31 (6): 364-373
2. Back DJ, Bates M, Bowden A, Breckenridge AM, Hall MJ, Jones H, MacIver M, Orme M, Perucca E, Richens A, Rowe PH, Smith E: The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy. *Contraception* 1980; 22 (5): 495-503
3. Benedetti MS: Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. *Fundamental And Clinical Pharmacology* 2000; 14 (4): 301-319
4. Betts T, Crawford P: *Women and epilepsy*, Martin Dunitz Ltd, London 1998
5. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C: Characterization of reproductive disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (7): 2950-2956

6. Bruni J: Women's issues in the treatment of epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1998; 25 (4): S19-23
7. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, Tjia J, Back DJ, Orme M: The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30 (6): 892-896
8. Crawford P, Lee P: Gender difference in management of epilepsy – what women are hearing. *Seizure* 1999; 8 (3): 135-139
9. Cummings LN, Giudice L, Morell MJ: Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36 (4): 355-359
10. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJR: The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984; 19: 473-481
11. Duncan S, Blacklaw J, Beastall GH, Brodie MJ: Antiepileptic drug therapy and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 197-204
12. El-Sayed Y.: Obstetric and gynecologic care of women with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39 (8): S17-S25
13. French J, Edrich P, Cramer JA: A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001; 47 (1-2): 77-90
14. Goa KL, Sorkin EM: Gabapentin. A review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993; 46 (3): 409-427
15. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR: The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40 (10): 1402-1407
16. Herzog AG, Levesque LA: Testosterone, free testosterone, non-sex-hormone-binding globulin-bound testosterone, and free androgen index: which testosterone measurement is most relevant to reproductive and sexual function in men with epilepsy? *Arch Neurol* 1992; 49: 133-134
17. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N: Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 341-346
18. Herzog AG: Hormonal changes in epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 323-326
19. Herzog AG: Psychoneuroendocrine aspects of temporolimbic epilepsy, Part II: Epilepsy and reproductive steroids. *Psychosomatics* 1999; 40: 102-108
20. Hovinga CA: Levetiracetam: a novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (11): 1375-1388
21. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al: Menstrual disorders in women with epilepsy receiving carbamazepine. *Epilepsia* 1995; 36: 676-681
22. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllylä VV: Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383-1388
23. Isojärvi JIT, Pakarinen AJ, Ylipalossaari PJ, Myllylä V: Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medications. *Arch Neurol* 1990; 47: 670-676
24. Isojärvi JIT, Rättyä J, Myllylä VV, Knip M, Koivunen R, et al: Valproate, lamotrigine and insulin – mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43 (4): 446-451
25. Janz D, Schmidt D: Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives [Letter]. *Lancet* 1974; 1 (7866): 1113
26. Joffe H, Taylor AE, Hall JE: Editorial: polycystic ovarian syndrome-relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (7): 2946-2949
27. Kalis MM, Huff NA: Oxcarbazepine, an antiepileptic agent. *Clin Ther* 2001; 23 (5): 680-700, discussion 645
28. Kaneko S, Sato T, Suzuki K. The levels of anticonvulsants in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7 (6): 624-627
29. Klosterskov Jensen P, Saano V, Haring P, Svenstrup B, Merge GP: Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia* 1992; 33 (6): 1149-1152
30. Krauss GL, Brandt J, Campell M, Plate C, Summerfield M: Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996; 46 (6): 1534-1539
31. Kuhn W, Koch S, Helge H, Nau H: Primidone and phenobarbital during lactation period in epileptic women: total and free drug serum levels in the nursed infants and their effects on neonatal behaviour. *Dev Pharmacol Ther* 1988; 11 (3): 147-154
32. Lander C, Eadie J: Plasma antiepileptic drug concentration during pregnancy. *Neurology* 1991; 32: 257-266
33. Lindhout D, Meinardi H, Meijer JW, Nau H: Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription

- policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992; 42 (4 Suppl 5): 94-110
34. Lindhout D, Omizigt JG, Cornel MC: Spectrum of neurotube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42 (5): 111-118
 35. Martin PJ, Millac PA. Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10-year perspective. *Seizure* 1993; 2 (4): 227-280
 36. Mattson RH, Cramer JA, Darney PD, Naftolin F: Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *JAMA* 1986; 256 (2): 238-240
 37. Morell MJ: Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999; 53: S42-S48
 38. Morell MJ: Maximizing the health of women with epilepsy: science and ethics in new drug development. *Epilepsia* 1997; 38 (4): S32-S41
 39. Morell MJ: Sexual dysfunction in epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32 (6): S38-S45
 40. Morrell MJ, Guldner GT: Self-reported sexual function and sexual arousability in women with epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37 (12): 1204-1210
 41. Morell MJ, Sarto GE, Shafer PO, Borda EA, Herzog A, Callanan M: Health issues for women with epilepsy: a descriptive survey to assess knowledge and awareness among healthcare providers. *J Women's Health & Gender-Based Med* 2000; 9 (9): 959-965
 42. Morell MJ, Sperling MR, Stecker M, Dichter MA: Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology* 1994; 44: 243-247
 43. Murialdo G, Galimberti L, Magri F, et al: Menstrual cycle and ovary alternations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 519-526
 44. Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, Sato Y, 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 (6): 663-680
 45. Oguni, M, Dansky L, Andermann E, Sherwin A, Andermann F: Improved pregnancy outcome in epileptic women in the last decade: relationship to maternal anticonvulsant therapy. *Brain Dev* 1992; 14: 371-380
 46. Otani K: Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiatr Neurol Japon* 1985; 39 (1): 33-41
 47. Peebles CT, McAuley JW, Moore JL, Malone HJ, Reeves AL: Hormone replacement therapy in a postmenopausal woman with epilepsy. *Annales of Pharmacotherapy* 2000; 34 (9): 1028-1031
 48. Penovich PE: The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function. *Epilepsia* 2000; 41 (2): S53-S61
 49. Perucca E: The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1996; 42 (5): 531-543
 50. Rościszewska D, Okres Przekwitania U Kobiet I Jego Wpływ Na Padaczkę: Menopause in Women and its Effects on Epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 1978; 12: 315-319
 51. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK: Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (3): 317-323
 52. Rote Liste 2001, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, ECV 2001
 53. Saber A, Gram L: Newer anticonvulsants: comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs* 2000; 60 (1): 23-33
 54. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, Bodensteiner JB: Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127 (2): 256-262
 55. Vainionpää LK, Rättyä J, Knip M, et al: Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 444-450
 56. Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, et al: Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Min Res* 1994; 9 (5): 631-637
 57. Yerby MS: Pregnancy, teratogenesis and epilepsy. *Neurol Clin* 1994; 12 (4): 749-771

Korrespondenzadresse:

Dr. med. L. Habermann-Horstmeier
Gartenstr. 4
66132 Saarbrücken
e-mail: L.Habermann-Horstmeier@t-online.de