

Mood Stabilizer in der Schwangerschaft

Niels Bergemann, Rodewisch

Mehr noch als das Wochenbett geht die Schwangerschaft für Frauen, die an einer affektiven Erkrankung leiden, mit einem erhöhten Rückfallrisiko einher. Ist eine Schwangerschaft unter der Behandlung mit einem Mood Stabilizer eingetreten, ist ein abruptes Absetzen der Medikation mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden. Es ist zudem nicht sinnvoll, da Schwangerschaften in der Regel erst in der 6. bis 8. Schwangerschaftswoche erkannt werden, einem Zeitpunkt, zu dem die Organogenese bereits weit fortgeschritten ist. Entscheidend ist es, Frauen mit affektiven Erkrankungen im gebärfähigen Alter auch vor einer Schwangerschaft bereits über die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten aufzuklären und Substanzen zu wählen, die mit einer Schwangerschaft vereinbar sind bzw. das geringstmögliche Risiko bedeuten. Neben der Teratogenität einer Substanz müssen dabei auch Effekte auf den Schwangerschaftsverlauf sowie die peripartale Toxizität berücksichtigt werden, ebenso wie mögliche Effekte auf die neuropsychologische Entwicklung des Kindes. Die Einnahme eines Mood Stabilizers im 1. Trimenon sollte möglichst vermieden werden. Der Einsatz von Lithium scheint mit geringerem Risiko verbunden zu sein als bislang angenommen, auch der Einsatz von Carbamazepin in niedrigen Dosierungen. Das geringste Risiko weist Lamotrigin auf. Auf die Verordnung von Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte aufgrund des hohen Teratogenitätsrisikos verzichtet werden. Aufgrund der erheblichen Veränderungen der Pharmakokinetik in der Schwangerschaft ist ein engmaschiges therapeutisches Drug-Monitoring dringend indiziert.

Schlüsselwörter: Mood Stabilizer, Stimmungsstabilisierer, Antikonvulsiva, Lithium, Teratogenität, Schwangerschaft, bipolare Störung

Psychopharmakotherapie 2015;22:286–97.

Mood Stabilizer, auch als Stimmungsstabilisierer bezeichnet, haben ihren unverzichtbaren Stellenwert bei der Langzeitbehandlung bipolarer Störungen sowie, was vor allem Lithium betrifft, bei der rezidivierenden depressiven und schizoaffektiven Störung. Ihr Einsatz im Rahmen einer zulassungsüberschreitenden Anwendung geht jedoch darüber hinaus, zum Beispiel bei der emotional instabilen Persönlichkeitsstörung oder Impulskontrollstörung.

Während der Schwangerschaft wie auch postpartal besteht ein hohes Rückfallrisiko einer bipolaren Erkrankung [42]. Rückfälle in dieser Lebensphase einer Frau stellen höhere therapeutische Herausforderungen dar als außerhalb einer Schwangerschaft, da die Erkrankung nicht allein die Mutter in einer vulnerablen Phase, sondern auch das ungeborene Kind betrifft. Die Rückfälle führen häufiger zu depressiven Phasen und das

Rückfallrisiko ist höher bei raschem Absetzen im Vergleich zu langsamem Ausschleichen z.B. des Mood Stabilizers Lithium [93]. In einer Studie von Viguera et al. (2007) lag die Rückfallrate nach Absetzen von Lithium bei 85%; bei den Frauen, welche die Phasenprophylaxe in der Schwangerschaft fortsetzten, kam es hingegen nur in 37% der Fälle zu einem Rückfall [94].

Ein Grund dieser hohen Rückfallrate ist auch, dass eine Schwangerschaft für Frauen ein Lebensabschnitt mit einer hohen Vulnerabilität für affektive Erkrankungen darstellt. Sie geht oftmals mit erhöhtem psychosozialen Stress einher, etwa bei ungeplanter Schwangerschaft, mangelnder Unterstützung durch den Kindsvater oder nicht vorhandener Partnerschaft, Partnerschaftskonflikten sowie bei der notwendigen Neuorientierung bei berufstätigen Frauen [10]. Darüber hinaus muss davon aus-

gegangen werden, dass die ausgeprägten hormonellen Umstellungsprozesse während der Schwangerschaft – wie auch postpartal – die Vulnerabilität für affektive Störungen erhöhen, auch wenn die diesbezügliche Studienlage noch schmal und heterogen ist [69, 95].

Vor dem Hintergrund einer hohen Erkrankungsrate an affektiven Störungen während der Schwangerschaft stellt sich im klinischen Kontext nicht selten die Frage, ob ein Mood Stabilizer nach

Der Beitrag erscheint in Kooperation mit dem Referat „Frauen und geschlechtsspezifische Fragen in der Psychiatrie“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN).

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. pol. Dipl.-Psych. Niels Bergemann, Sächsisches Krankenhaus Rodewisch, Zentrum für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Neurologie, Bahnhofstr. 1, 08228 Rodewisch, E-Mail: niels.bergemann@skhro.sms.sachsen.de

Bekanntwerden der Schwangerschaft ohne Schaden für das Kind fortgeführt beziehungsweise bei einer neu eintretenden affektiven Erkrankung oder einem Rückfall einer bekannten Erkrankung in der Schwangerschaft eingesetzt werden kann [22, 81].

Bei der Beantwortung dieser Frage muss berücksichtigt werden, dass nicht nur die Art der Noxe, sondern auch die Phase der vorgeburtlichen Entwicklung, in der sie auf den Fetus beziehungsweise den Embryo wirkt, entscheidend für das Risiko einer teratogenen Schädigung ist [79]. Die kritischen Phasen für die verschiedenen Organsysteme sind zwar zeitlich versetzt, allerdings liegen sie alle im 1. Trimenon. In diesem Zusammenhang ist es bedeutsam, dass Schwangerschaften in aller Regel erst in der 6. bis 8. Schwangerschaftswoche erkannt werden, das heißt nach Ablauf von über der Hälfte des 1. Trimenons in der Phase der Organogenese. Darüber hinaus spielt die Dosis beziehungsweise die Arzneimittelkonzentration im Blut eine wesentliche Rolle, sowohl die mittlere Konzentration als auch Konzentrationsspitzen [10]. Vor diesem Hintergrund ist die Begleitung einer Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft durch therapeutisches Drug-Monitoring indiziert [10, 29].

Beim Einsatz von Psychopharmaka in der Schwangerschaft muss allerdings nicht nur das potenzielle Teratogenitätsrisiko beachtet werden, sondern auch ihre embryo- bzw. fetotoxischen Eigenschaften, die für mögliche Schwangerschaftskomplikationen verantwortlich sind. Bei Mood Stabilizern kann es zu psychopharmakabedingten Schwangerschaftskomplikationen sowie peripartalen Komplikationen kommen. Ferner müssen mögliche Entwicklungsdefizite des Kindes in Betracht gezogen werden. Kein einziges Psychopharmakon und damit auch kein Mood Stabilizer besitzt eine Indikation für die Schwangerschaft. Dies ist allerdings vor allem auf haftungsrechtliche Erwägungen der Hersteller zurückzuführen und stellt keine realistische Risikoabschätzung dar. Weder die Fachinformationen, noch die Risikoklassifizierung der „Roten Liste“ geben geeignete Auskunft

über das Risiko des jeweiligen Medikaments in der Schwangerschaft; die generelle Warnung trägt eher zur Verunsicherung bei, da sie eine Überschätzung des Risikos einer Therapie mit Mood Stabilizern nahelegen und dadurch zu Therapieabbruch führen kann [10]. Der Abbruch einer laufenden Behandlung mit einem Mood Stabilizer während der Schwangerschaft birgt jedoch ein erhebliches Risiko für eine Exazerbation einer affektiven Erkrankung. Darüber hinaus führt die unrealistische Einschätzung des Risikos einer Behandlung mit einem Mood Stabilizer nicht selten dazu, dass der schwangeren Patientin eine erforderliche Therapie vorenthalten wird oder der Patientin ganz von einer Schwangerschaft abgeraten wird. Schlimmstenfalls kann eine solche Fehleinschätzung den Abbruch einer gewünschten und intakten Schwangerschaft zur Folge haben [10]. Die Verordnung von Psychopharmaka in der Schwangerschaft ist immer eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung zwischen der potenziellen Gefährdung des Kindes durch teratogene oder fetotoxische Arzneistoffeigenschaften und der Gefährdung von Mutter und Kind durch Nichtbehandlung einer bipolaren oder depressiven Erkrankung [10, 40, 53, 58]. Eine unbehandelte affektive Störung stellt für die Mutter ein erhöhtes Risiko für Suizidhandlungen, Substanzabusus, Hypertonus, Präeklampsie, postpartale affektive Störung und Hospitalisierung dar. Mütter mit unbehandelten affektiven Störungen in der Schwangerschaft haben häufiger Geburtskomplikationen als gesunde Mütter [6, 13]. Auch kommt es häufiger zu einem Spontanabort. Für das Kind bedeutet eine unbehandelte Depression der Mutter ein hohes Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung, Frühgeburt und geringes Geburtsgewicht sowie körperliche Erkrankungen im Säuglingsalter [51, 74]. Auch konnte eine verzögerte Reifung des fetalen Herzrhythmus, ein erhöhter neonataler Cortisol- und Noradrenalin Spiegel sowie ein gestörtes Schlafverhalten bei Neugeborenen depressiver Mütter beobachtet werden [74]. Ferner konnten neuropsychologische Entwicklungsdefizite

und Verhaltensauffälligkeiten in Kindheit und Jugend bei Kindern depressiver Mütter gezeigt werden [14, 51, 74, 97], sodass eine adäquate Phasenprophylaxe auch für das Kind entscheidende Bedeutung hat.

Prinzipiell gilt, dass bei der Verordnung von Phasenprophylaktika bei Frauen im gebärfähigen Alter immer die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden muss. Zu den heute als eher unproblematisch erachteten Phasenprophylaktika zählen Lithium sowie Lamotrigin und Carbamazepin in niedrigerer Dosierung. Diese Substanzen wurden früher als deutlich teratogener eingeschätzt [101]. Diese aufgrund neuerer Datenlage berechnete revidierte Einschätzung sollte auch in der klinischen Praxis berücksichtigt werden. Valproinsäure muss aufgrund hoher Teratogenität als kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter gelten. Substanzen, die in zulassungsüberschreitender Anwendung (Off-Label-Use) als Mood Stabilizer eingesetzt werden, müssen heute unterschiedlich beurteilt werden; während die Datenlage für den Einsatz von Oxcarbazepin in der Schwangerschaft durchaus positiv beurteilt werden kann, werden für Topiramaten in neueren Studien erhöhte Fehlbildungsraten gesehen. Auf die Gabe mehrerer Mood Stabilizer sollte prinzipiell verzichtet werden, da dies ein deutlich höheres teratogenes Risiko darstellt [68, 94].

Bei der Beurteilung der Fehlbildungsraten unter Pharmaka insgesamt muss berücksichtigt werden, dass auch bei intrauterin nicht medikamentenexponierten Kindern gesunder Mütter die Rate an großen Fehlbildungen bei 2 bis 3% liegt. Die Fehlbildungsraten unter einer Medikation müssen mit dieser Rate verglichen werden. Anzumerken ist, dass hinsichtlich der Antikonvulsiva, die als Mood Stabilizer eingesetzt werden, im Wesentlichen Daten von Patientinnen mit Epilepsie zugrunde liegen; spezifische Daten aus Untersuchungen bei Patientinnen mit affektiven Störungen fehlen weitestgehend [37, 55, 58].

Nicht berücksichtigt werden hier Atypika, die zum Teil eine Zulassung als Phasenprophylaktika bei bipolaren Störungen

gen besitzen; hier wird auf die Übersicht von Bergemann und Paulus [8], Epstein et al. [34] und von Huber et al. in dieser Ausgabe (S. 278 ff.) verwiesen.

Lithium

Lithium ist der „Goldstandard“ in der Phasenprophylaxe von affektiven Erkrankungen wie bipolaren Störungen und rezidivierenden Depressionen. Erste Daten über die Anwendung in der Schwangerschaft wurden im „Lithium-Baby-Register“ gesammelt. In einem ersten größeren Überblick wurde auf der Basis von 143 intrauterin Lithium-exponierten Kindern eine Rate von 9,1% großer Fehlbildungen berichtet, von denen 85% (entspricht 7,7% aller Fälle) kardiovaskuläre Fehlbildungen betrafen [98]. Besonders bemerkenswert war, dass 2,8% der Kinder eine Ebstein-Anomalie aufwiesen, eine sehr seltene angeborene Herzerkrankung mit

einer Fehlbildung der Trikuspidalklappe, die mit einer Inzidenz von 1 : 20 000 aller Lebendgeborenen und <0,5% aller angeborenen Herzfehler auftritt. Aufgrund von nachfolgenden, insbesondere prospektiven Studien konnte diese Einschätzung revidiert werden [12, 39]. Kein signifikanter Unterschied konnte in einer prospektiven Multicenter-Studie zwischen 148 Neugeborenen, die im 1. Trimenon Lithium-exponiert waren, und altersgematchten Kontrollen gefunden werden; in der Lithium-exponierten Gruppe zeigte sich eine Fehlbildungsrate von 2,8%, in der Kontrollgruppe von 2,4% [49]. Allerdings wurde in der Lithium-Gruppe eine Schwangerschaft wegen einer Ebstein-Anomalie abgebrochen, in der Kontrollgruppe zeigte sich hingegen ein Ventrikelseptumdefekt. Auch auf der Basis einer ersten Metaanalyse, in die Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien eingingen, wurde das relative

Risiko für Fehlbildungen unter Lithium-Exposition im 1. Trimenon mit 1,5 bis 3,0 deutlich geringer eingeschätzt [22]. Das relative Risiko für eine kardiovaskuläre Fehlbildung betrug 1,2 bis 7,7. Eine neuere Metaanalyse prospektiver Studien [100] bestätigte diese Befunde; es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Fehlbildungsrate zwischen den Lithium-exponierten und nicht exponierten Kindern, allerdings konnte ein häufigeres Vorkommen der insgesamt seltenen Ebstein-Anomalie in der Lithium-exponierten Gruppe bestätigt werden (vgl. **Tab. 1**). In einer aktuellen prospektiven Studie wurden 183 Kinder einbezogen, die ganz überwiegend im 1. Trimenon Lithium-exponiert waren, und mit 72 Kindern bipolarer Mütter, die entweder nicht medikamentös behandelt wurden oder Antipsychotika bzw. andere Mood Stabilizer erhielten, und 748 Kindern, die mit keiner potenzi-

Tab. 1. Mood Stabilizer (Lithium und Antikonvulsiva) in der Schwangerschaft: Rate und Art der häufigsten großen Fehlbildungen

Arzneistoff	Autoren/ggf. Register	Rate großer Fehlbildungen [%]	N	Häufigste Fehlbildungen [%]	Bemerkungen
Lithium	Jacobson et al., 1992	2,8 vs. 2,4 Kontrollgruppe	148	Kein signifikanter Unterschied zwischen Lithium- und Kontrollgruppe	1 Schwangerschaftsabbruch wegen Ebstein-Anomalie unter Lithiumtherapie
	Yacobi & Ornoy, 2008	2,7 vs. 3,2 Kontrollgruppe	296	Ebstein-Anomalie 0,7	Keine Ebstein-Anomalie in der Kontrollgruppe
	Diav-Citrin et al., 2014	5,7 vs. 4,9 vs. 3,4 Lithium vs. Kontrollen 1: bipolare Mütter ohne Lithium vs. Kontrollen 2: keine teratogene Substanz	183	Kardiovaskuläre Auffälligkeiten: 4,1 bzw. 2,4 (nach Ausschluss der spontan zurückgebildeten Auffälligkeiten) vs. 0,6 bzw. 0,3 (Kontrollen 2)	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Lithiumgruppe und Kontrollgruppen; signifikant höhere Rate an Fehlgeburten und Schwangerschaftsabbrüchen in der Lithiumgruppe
Carbamazepin	Morrow et al., 2006 UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register	2,2 < 400 mg/d: 1,7 400–1000 mg/d: 2,6 > 1000 mg/d: 3,3	900	Kardiale Fehlbildungen 0,7 Fehlbildungen des knöchernen Gesichtsschädels/ Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten 0,4 Skelettmissbildungen 0,3 Neuralrohrdefekte 0,2 Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 0,2 Missbildungen des Gastrointestinaltrakts 0,2	–
	Vajda et al., 2010 Australian Pregnancy Registry	5,6 vs. 3,3 Epilepsiepatienten ohne Medikationseinnahme	270	Keine detaillierten Angaben	–
	Tomson et al., 2011 EURAP	5,6 < 400 mg/d: 3,4 400–1000 mg/d: 5,3 > 1000 mg/d: 8,7	1402	Kardiovaskuläre Fehlbildungen 1,6 Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 0,6 Neuralrohrdefekt 0,4	Eindeutiger Zusammenhang zwischen Dosierung und Fehlbildungsrisiko
	Campbell et al., 2012 UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register	2,6 < 500 mg/d: 1,9 500–1000 mg/d: 2,7 > 1000 mg/d: 5,3	1630	Kardiale Fehlbildungen 0,8 Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 0,3 Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts 0,3 Neuralrohrdefekt 0,2 Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten 0,2 Skelettale Fehlbildungen 0,2	Dosisabhängigkeit des Fehlbildungsrisikos

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 1. (Fortsetzung)

Arzneistoff	Autoren/ggf. Register	Rate großer Fehlbildungen [%]	N	Häufigste Fehlbildungen [%]	Bemerkungen
Carbamazepin (Forts.)	Hernández-Díaz et al. 2012 NAAPR	3,0 vs. 1,1 Kontrollgruppe nicht exponierter Kinder gesunder Mütter, n = 442	1033	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten 0,5 Kardiovaskuläre Fehlbildungen 0,3 Neuralrohrdefekt 0,3 Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 0,2	–
	Veiby et al. 2014 MBRN	2,9 vs. 2,9 Referenzgruppe, n = 771 412 gesunde Mütter ohne Medikation	685	Fehlbildungen des Stütz- und Bewegungsapparats 2,0 Fehlbildung des Blutgefäßsystems 1,5 Genitalfehlbildung 0,9 Ventrikelseptumdefekt 0,3	Rate großer Fehlbildungen bei unbehandelten Epilepsiepatienten: 2,8 %, gesunde Population: 2,9 %
Lamotrigin	Morrow et al., 2006 UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register	3,2 < 100 mg/d: 1,3 100–200 mg/d: 1,9 > 200 mg/d: 5,4	647	Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 0,9 Kardiale Fehlbildungen 0,6 Missbildungen des Gastrointestinaltrakts 0,5 Skelettmisbildungen 0,3 Neuralrohrdefekte 0,2 Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten 0,2	
	Cunnington et al., 2007 GSK	2,7	802	Kardiale Fehlbildungen 0,6 Anecephalus 0,4 Renale Fehlbildungen 0,4 Klumpfuß 0,4 Hydronephrose 0,2 Fehlbildungen des knöchernen Gesichtsschädels 0,2	Überwiegend Dosierungen von 200 mg/d; kein Zusammenhang zwischen Dosis und Fehlbildungsrate
	Vajda et al., 2010 Australian Pregnancy Registry	5,3 vs. 3,3 Epilepsiepatienten ohne Medikamenteneinnahme	209	Keine detaillierten Angaben	–
	Tomson et al., 2011 EURAP	2,9 < 300 mg/d: 2,0 > 300 mg/d: 4,5	1280	Kardiovaskuläre Fehlbildungen 0,6 Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 0,3 Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten 0,2	Hinweis auf Dosisabhängigkeit des Fehlbildungsrisikos
	Mølgaard-Nielsen & Hviid, 2011	3,7 vs. 2,4 nicht exponierter Kinder < 250 mg/d: 2,0 > 250 mg/d: 4,0	1019	Kardiale Fehlbildungen 1,6 Fehlbildung der Blase 0,7 Augenfehlbildung 0,4	–
	Campbell et al., 2012 UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register	2,3 < 200 mg/d: 2,1 200–400 mg/d: 2,4 > 400 mg/d: 3,4	2075	Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 0,5 Kardiale Fehlbildungen 0,4 Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts 0,4 Neuralrohrdefekt 0,1 Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten 0,1 Skelettale Fehlbildungen 0,1	Dosisabhängigkeit des Fehlbildungsrisikos
	Hernández-Díaz et al. 2012 NAAPR	2,0 vs. 1,1 Kontrollgruppe nicht exponierter Kinder gesunder Mütter, n = 442	1562	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten 0,5 Kardiovaskuläre Fehlbildungen 0,2 Neuralrohrdefekt 0,1	–
	Veiby et al. 2014 MBRN	3,4 vs. 2,9 Referenzgruppe, n = 771 412 gesunde Mütter ohne Medikamenteneinnahme	833	Fehlbildungen des Stütz- und Bewegungsapparats 1,8 Fehlbildung des Blutgefäßsystems 2,7 Ventrikelseptumdefekt 1,0	Rate großer Fehlbildungen bei unbehandelten Epilepsiepatienten: 2,8 %, gesunde Population: 2,9 %
Valproinsäure	Morrow et al., 2006 UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register	6,2 < 600 mg/d: 4,1 600–1000 mg/d: 6,1 > 1000 mg/d: 9,1	715	Fehlbildungen des knöchernen Gesichtsschädels/ Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten 1,5 Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 1,3 Fehlbildungen des Skeletts 1,1 Neuralrohrdefekte 1,0 Kardiale Fehlbildungen 0,7 Missbildungen des Gastrointestinaltrakts 0,3	Hinweis auf Dosisabhängigkeit der Fehlbildungsrate
	Vajda et al., 2010 Australian Pregnancy Registry	17,1 vs. 3,3 Epilepsiepatienten ohne Medikamenteneinnahme	189	Keine detaillierten Angaben	–
	Tomson et al., 2011 EURAP	9,7 < 700 mg/d: 5,6 700–1500 mg/d: 10,4 > 1500 mg/d: 24,2	1010	Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 1,7 Kardiovaskuläre Fehlbildungen 1,2 Neuralrohrdefekt 1,1 Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten 0,4	Hinweis auf Dosisabhängigkeit des Fehlbildungsrisikos

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 1. (Fortsetzung)

Arzneistoff	Autoren/ggf. Register	Rate großer Fehlbildungen [%]	N	Häufigste Fehlbildungen [%]	Bemerkungen
Valproinsäure (Forts.)	Campbell et al., 2012 UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register	6,7 < 600 mg/d: 5,0 600–1000 mg/d: 6,1 > 1000 mg/d: 10,4	2075	Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 1,2 Neuralrohrdefekt 1,1 Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten 1,1 Kardiale Fehlbildungen 1,1 Skelettale Fehlbildungen 0,8 Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts 0,6	Dosisabhängigkeit der Fehlbildungsrate
	Hernández-Díaz et al. 2012 NAAPR	9,3 vs. 1,1 Kontrollgruppe nicht exponierter Kinder gesunder Mütter, n=442	323	Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 3,1 Kardiovaskuläre Fehlbildungen 2,5 Neuralrohrdefekt 1,2 Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten 1,2	Deutlicher Zusammenhang zwischen Dosis und Fehlbildungsrisiko
	Vajda et al., 2014 Australian Pregnancy Registry	13,8	253	Keine detaillierten Angaben	Im Rahmen einer Kombinationsbehandlung 10,2 % Fehlbildungen
	Veiby et al. 2014 MBRN	6,3 vs. 2,9 Referenzgruppe, n = 771 412 gesunde Mütter ohne Medikamenteneinnahme	333	Fehlbildungen des Skletts 3,3 Genitalfehlbildung 2,8 Fehlbildung des Blutgefäßsystems 2,7 Ventrikelseptumdefekt 1,8 Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 1,3	Rate großer Fehlbildungen bei unbehandelten Epilepsiepatienten: 2,8 %, gesunde Population: 2,9 %
Oxcarbazepin	Montouris, 2005	2,4	248	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Gesichtsdysmorphie, skelettale Fehlbildung der Hand sowie von Kopf und Brustkorb, Blasenektrophie, Fehlbildung der ableitenden Harnwege jeweils je 0,4	Metaanalyse der Daten von 11 Studien aus den Jahren 1993–2004; höhere Fehlbildungsrate von 6,65 % bei Kombinationsbehandlungen
	Mølgaard-Nielsen & Hviid, 2011	2,8 vs. 2,4 nicht exponierter Kinder	393	Keine detaillierten Angaben	–
	Hernández-Díaz et al. 2012 NAAPR	2,2 vs. 1,1 Kontrollgruppe nicht exponierter Kinder gesunder Mütter, n=442	182	Keine detaillierten Angaben	–
	Veiby et al. 2014 MBRN	1,8 vs. 2,9 Referenzgruppe, n = 771 412 gesunde Mütter ohne Medikamenteneinnahme	57	Kein Unterschied zur Referenzgruppe	Rate großer Fehlbildungen bei unbehandelten Epilepsiepatienten: 2,8 %, gesunde Population: 2,9 %
	Mølgaard-Nielsen & Hviid, 2011	4,6 vs. 2,4 nicht exponierter Kinder	108	Keine detaillierten Angaben	–
Topiramamat	Hernández-Díaz et al. 2012 NAAPR	4,2 vs. 1,1 Kontrollgruppe nicht exponierter Kinder gesunder Mütter, n=442	359	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten 1,4 Hypospadie/Fehlbildungen des Urogenitaltrakts 1,1 Kardiovaskuläre Fehlbildungen 0,3	–
	Vajda et al., 2014 Australian Pregnancy Registry	2,4	42	Keine detaillierten Angaben	Im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit 14,1 % deutlich höhere Fehlbildungsrate
	Veiby et al. 2014 MBRN	4,2 vs. 2,9 (Referenzgruppe, n = 771 412 gesunde Mütter ohne Medikamenteneinnahme	48	Hinweis auf erhöhte Fehlbildungsrate, Mikrozephalie; geringes Geburtsgewicht	Rate großer Fehlbildungen bei unbehandelten Epilepsiepatienten: 2,8 %, gesunde Population: 2,9 %
	Alsaad et al., 2015	Nur Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten: 0,6 vs. 0,4 Kontrollgruppe, n = 1 204 981	3420	–	Metaanalyse der Daten von 6 Studien

EURAP: European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy; NAAPR: North American AEP [Antiepileptic Drug] Pregnancy Registry; MBRN: Medical Birth Register of Norway; GSK: GlaxoSmithKline International Lamotrigine Pregnancy Registry

ell teratogenen Substanz exponiert waren, verglichen [30]. Es zeigte sich zwar eine signifikant höhere Rate an Fehlgeburten und elektiven Schwangerschaftsabbrüchen bei den Müttern Li-

thium-exponierter Kinder im Vergleich zu der großen Kontrollgruppe von Müttern nicht Lithium-exponierter Kinder (9,3 vs. 2,0%), aber kein signifikanter Unterschied zwischen den drei

Gruppen in der Rate von Fehlbildungen (siehe **Tab. 1**). Wenn nur diejenigen kardiovaskulären Anomalien, die nicht spontan remittierten, berücksichtigt wurden, dann zeigten sich auch hier

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

keine signifikanten Unterschiede. In einer aktuellen Metaanalyse zur Frage des Nebenwirkungs- und Risikoprofils wurden 385 Studien einbezogen von denen sich 62 auf das teratogene Risiko bezogen [63]. In dieser Metaanalyse zeigte sich kein Unterschied in dem Odds-Ratio zwischen Lithium-exponierten Kindern und Kontrollen bezüglich Ebstein-Anomalien, wobei allerdings die Schätzungen wegen der geringen Häufigkeit dieser Fehlbildung problematisch sind. In der Arbeit wird besonders eine Fall-Kontroll-Studie referiert, die 10698 Neugeborene mit großen Fehlbildungen und 21546 gesunde Kontrollen einbezog, in der sich kein signifikanter Zusammenhang mit einer Lithium-Einnahme der Mutter zeigte [27]; in der Gruppe mit Fehlbildungen fanden sich sechs, in der gesunden Kontrollgruppe fünf pränatal Lithium-exponierte Kinder.

Zur Frage, ob das mögliche teratogene Risiko von Lithium konzentrations- beziehungsweise dosisabhängig ist, liegen lediglich Hinweise vor [100]. Kritisch muss betrachtet werden, dass in den Untersuchungsgruppen häufiger Schwangerschaftsabbrüche zu verzeichnen sind – wenngleich nicht immer signifikant – als in den Kontrollgruppen, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte [96]. Zudem kommt es häufiger zu Frühgeburten und die Kinder weisen für ihr Gestationsalter ein vergleichsweise hohes Geburtsgewicht auf [87]. Toxische Effekte des Lithiums können ferner zu perinatalen Komplikationen führen, die als „Floppy-Infant-Syndrom“ mit muskulärer Hypotonie und Lethargie, niedrigem APGAR-Score, Apnoe und Herzproblemen mit unter anderem Brachykardie, Herzrhythmusstörungen und Ebstein-Anomalien, Atemnotsyndrom, reduzierter Moro- und Saugreflex, Trinkschwäche, Zyanose, Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Schilddrüsen- und Nierenfunktionsstörungen, Polyurie und Diabetes insipidus imponieren [54, 102].

Im Laufe der Schwangerschaft kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Clearance, was zu einer Steigerung

Tab. 2. Therapieempfehlungen zum Einsatz von Lithium und Schwangerschaft
[nach 10, 22, 41, 78]

Präkonzeption
<ul style="list-style-type: none"> • Sichere Kontrazeption bei Frauen mit Lithium-Therapie im gebärfähigen Alter empfohlen • Prüfung der Notwendigkeit der Lithium-Gabe, gegebenenfalls pharmakologische oder nichtpharmakologische Alternativen wählen • Bei Frauen mit einer einmaligen Krankheitsepisode und langem gesunden Intervall: Absetzversuch durch langsames Ausschleichen vor einer geplanten Schwangerschaft • Bei Frauen mit schwererer bipolarer Erkrankung: Vor Konzeption Ausschleichen der Lithium-Therapie für die Dauer des 1. Trimenons mit Planung einer Wiedereindosierung unter engmaschiger fachpsychiatrischer Betreuung, gegebenenfalls Umstellung auf ein Atypikum • Ausführliche Information für die Mutter und den Kindsvater bezüglich der geplanten Schritte mit entsprechender Dokumentation
Schwangerschaft
<ul style="list-style-type: none"> • Kein Beginn einer Lithium-Medikation im 1. Trimenon, gegebenenfalls Gabe eines Atypikums oder Antidepressivums • Wegen des hohen Rückfallrisikos kein abruptes Absetzen von Lithium bei Bekanntwerden einer Schwangerschaft unter der laufenden Behandlung (Bekanntwerden meist erst in der 6. bis 9. Woche) • Erfordernis einer Weiterbehandlung mit Lithium über die gesamte Dauer der Schwangerschaft: Verteilung der erforderlichen Dosis auf 3 bis 4 Einzeldosen über den Tag, um gleichbleibende Spiegel zu erreichen • Nach Exposition im 1. Trimenon Pränataldiagnostik mit hochauflösender Ultraschalluntersuchung bzw. fetale Echokardiographie zur Bestätigung einer normalen Entwicklung • Keine salzarme Diät und keine Diuretika-Einnahme • Engmaschige fachpsychiatrische Betreuung • Zunahme der Clearance im Laufe der Schwangerschaft und dadurch bedingter Spiegelabfall: engmaschige (monatliche) Spiegelkontrollen sowie Anpassungen der Dosierung – erforderlich in der Regel in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft; im letzten Schwangerschaftsmonat wöchentliche Spiegelbestimmungen, ab dem 10. Tag vor geplantem Entbindungstermin 2-tägliche Kontrollen • In der Woche vor geplantem Entbindungstermin schrittweises Herabdosieren von Lithium, sodass das Neugeborene mit möglichst wenig Substanz im Blut entbunden wird • Entbindung in einem Perinatalzentrum
Postpartal
<ul style="list-style-type: none"> • Gute Überwachung des Kindes • Wiedereindosierung von Lithium unter engmaschiger Spiegelkontrolle • Klärung der Frage, ob die Mutter stillen möchte, gegebenenfalls Abstillen

der Lithium-Ausscheidung um 50 bis 100% führen kann. Um einen gleichbleibend wirksamen Spiegel aufrecht zu erhalten, bedarf es der Dosisanpassung. Deshalb ist die engmaschige Durchführung von therapeutischem Drug-Monitoring dringend indiziert. Unmittelbar vor dem Geburtstermin sollte die Dosis reduziert werden, um perinatale Komplikationen möglichst zu vermeiden; unmittelbar nach der Entbindung sollte die übliche Dosis wieder eingestellt werden.

Vor dem Hintergrund der Datenlage sollte Lithium zwar nicht im 1. Trimenon der Schwangerschaft neu verordnet werden, eine laufende, stabil eingestellte und gut bewährte Therapie kann aber nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse fortgeführt werden. Insbesondere im 1. Trimenon werden dann möglichst stabile Serumkonzentrationen von Lithium angestrebt. In **Tabelle 2** sind die wesentlichen Empfehlungen für die

Therapie mit Lithium in der Schwangerschaft zusammengefasst.

Antikonvulsiva

Zu den Antikonvulsiva, die als Mood Stabilizer eingesetzt werden, gehören Carbamazepin, Lamotrigin und Valproinsäure. Zudem werden außerhalb der Zulassung auch Oxcarbazepin und Topiramate eingesetzt. Zu den Substanzen liegen vor allem Studien im Hinblick auf ihre neurologische Indikation als Antikonvulsivum vor. Wegen der großen Bedeutung dieser Medikamente existieren umfangreiche prospektive Fallregister zu ihrem Einsatz in der Schwangerschaft (z. B. European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP), North American AEP [Antiepileptic Drug] Pregnancy Registry (NAAPR), United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Register bzw. UK and Ireland Epilepsy and Pregnan-

cy Register, Australian Pregnancy Registry, Kerala Registry of Epileptic and Pregnancy in India) [86, 92]. Darüber hinaus existieren substanzspezifische Register, wie das GlaxoSmithKline International Lamotrigine Pregnancy Registry, und in manchen Ländern, wie in Skandinavien, kann auf nationale Geburtsregister zurückgegriffen werden. Die verschiedenen Antikonvulsiva sind in unterschiedlichem Ausmaß teratogen. Zudem bestehen Unterschiede in der Datenlage zu perinatalen Komplikationen und neuropsychologischen Langzeiteffekten. Auch müssen die Unterschiede möglicher Interaktionen mit Kontrazeptiva beachtet werden. Prinzipiell wird zu Monotherapie geraten. Neben dem potenziellen Interaktionsrisiko unter Kombinationsbehandlung mit zwei oder mehreren Antikonvulsiva zeigen sich generell deutlich höhere Missbildungsraten bei Kindern, die intrauterin mehreren Antikonvulsiva ausgesetzt waren [68].

Carbamazepin

Das teratogene Risiko von Carbamazepin wurde in den letzten Jahren aufgrund von Studien bei Epilepsie-Patientinnen, insbesondere aufgrund der Ergebnisse aus dem United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Register, neu bewertet. Es ist offenbar etwas geringer einzuschätzen als bis dahin angenommen. Zudem ist es dosisabhängig. Nach intrauteriner Exposition mit Carbamazepin können bei den betroffenen Kindern vor allem kardiale Fehlbildungen, Urethrafehlbildungen (Hypospadiе), Neuralrohrdefekte, insbesondere Meningomyelozele im Lumbalbereich (Spina bifida) und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten auftreten, zudem Fehlbildungen der Extremitäten und des Gesichtsschädels. Ferner kann es zu geistigen Entwicklungsretardierungen kommen. Die Fehlbildungsraten unter Carbamazepin-Exposition im 1. Trimenon beträgt zwischen 2,3% auf Basis der Daten des UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register [19] und 5,6% im EURAP [85]. Die Daten des NAAPR verweisen auf ein Risiko von 3,0% [44]. Für die Kin-

der von Müttern mit unbehandelter Epilepsie wurde bei diesen Auswertungen ein Risiko von 1,1% zugrunde gelegt [83], wohingegen im Australian Pregnancy Registry eine Fehlbildungsrate bei den Kindern von unbehandelten Müttern von 3,3% gefunden wurde; die Fehlbildungsrate unter Carbamazepin-Exposition betrug hier 5,5% [88] (siehe **Tab. 1**). Es besteht zunehmend Evidenz, dass das teratogene Risiko von Carbamazepin dosisabhängig ist. So wurde auf der Basis des UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register bei Dosierungen von Carbamazepin unter 500 mg/Tag eine Rate von 1,9%, bei Dosierungen von 500 bis 1000 mg/Tag von 2,7% und bei Dosierungen über 1000 mg/Tag von 5,3% gefunden [19, 86], was etwas höher als bei früheren Auswertungen liegt [63]. Etwas höhere Fehlbildungsraten wurden auch auf der Basis des EURAP gefunden: 3,4% bei Dosierungen von Carbamazepin unter 400 mg/Tag, 5,3% bei Dosierungen zwischen 400 und 1000 mg/Tag und Fehlbildungsraten von 8,7% bei Dosierungen über 1000 mg/Tag [85]. Vor dem Hintergrund der klaren Dosisabhängigkeit der Teratogenität von Carbamazepin ist insbesondere bei dem Erfordernis höherer Dosierungen vor einer Schwangerschaft die Umstellung auf ein anderes Phasenprophylaktikum anzuraten. Sofern eine Schwangerschaft erst im Laufe des 1. Trimenons erkannt wird, ist eine Umstellung in aller Regel nicht sinnvoll. Dann ist eine Folsäuregabe mit 4 bis 5 mg/Tag einzuleiten, da Carbamazepin durch hepatische Enzyminduktion die Folsäurekonzentration mindert; der Nutzen dieser Hochdosierung ist allerdings nicht eindeutig nachgewiesen und es wird neuerdings auch Frauen mit Risikoanamnese (Neuralrohrdefekte in der Familie bzw. bei einer früheren Schwangerschaft) oder unter einer Folat-antagonistischen Therapie, z.B. mit einem Antikonvulsivum wie Carbamazepin, eine Dosis von 0,8 mg/Tag empfohlen, was dem oberen Bereich der üblicherweise gesunden Frauen in der Schwangerschaft empfohlenen Dosierungen von 0,4 bis 0,8 mg/Tag entspricht. Eine eindeutige Datenlage be-

züglich der Dosis der Folsäuregabe, die eine Nutzen-Risiko-Abwägung ermöglicht, steht derzeit noch aus [78, 101]. Als peripartale Komplikationen sind Sedierung, Leberfunktionsstörungen, Vitamin-K-Mangel und Blutungsneigung bekannt; eine Vitamin-K-Gabe (i. m.) ist bei diesen Kindern besonders wichtig. Der Frage möglicher neuropsychologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern, die intrauterin Carbamazepin ausgesetzt waren, wurde in mehreren Studien nachgegangen [62]. In der NEAD-Study (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) wurden die Kinder bis ins 6. Lebensjahr verfolgt [65]; es zeigte sich im Gegensatz zu Valproinsäure keine Beeinträchtigung der Intelligenzleistung bei intrauterin Carbamazepin-exponierten Kindern, darüber hinaus aber auch ein nachweislich positiver Effekt einer Folsäuregabe. In einem aktuellen Cochrane-Review [16] auf der Basis von insgesamt 28 Studien, 22 prospektiven Kohorten-Studien und sechs Studien auf der Basis von Registern gingen die Autoren der Frage möglicher neuropsychologischer Entwicklungsstörungen nach. Acht Studien davon bezogen sich auf Carbamazepin. Kinder, die intrauterin Carbamazepin-exponiert waren, zeigten keinen geringeren Intelligenzquotient als Kinder von gesunden Müttern oder Müttern mit Epilepsie ohne antiepileptische Medikation. Eine Studie mit 210 Kindern hingegen fand auch bei Carbamazepin eine erhöhte Rate an Entwicklungsverzögerungen [24]. Zu beachten ist, dass die orale Kontrazeption aufgrund von Enzyminduktion durch Carbamazepin unzuverlässig sein kann.

Lamotrigin

Lamotrigin kann derzeit als die für das ungeborene Kind sicherste Substanz aus der Gruppe der Mood Stabilizer gelten. Es liegen keine Hinweise auf spezifische Muster von Fehlbildungen vor. Die aufgrund von Fällen aus dem North American Antiepileptic Pregnancy Registry postulierte erhöhte Rate an Kiefer-Gaumenspalten in einer Gruppe von 684 Kindern, die im ersten Trimester intra-

uterin Lamotrigin-exponiert waren [47], konnte weder durch prospektive Daten aus dem UK Epilepsy and Pregnancy Register [63] noch auf der Basis umfangreicher Geburtsregister, auf welche die EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group zurückgreift, bestätigt werden [32]. Auch die 2,2% großer Fehlbildungen, die im International Lamotrigine Pregnancy Registry des Herstellers auf Basis der Untersuchung von 1558 exponierten Kindern gefunden wurden, zeigten keine spezifischen Fehlbildungsmuster [26] (siehe **Tab. 1**).

Daten aus dem UK Epilepsy and Pregnancy Register [68], die insgesamt eine Fehlbildungsrate von 2,4% aufwiesen, zeigen allerdings darüber hinaus eine Dosisabhängigkeit des teratogenen Risikos. Bei Dosierungen über 200 mg/Tag steigt das Risiko einer Fehlbildung auf 5,4%, während dieses bei Dosierungen unter 200 mg/Tag bei 1,3% und bei Dosierungen zwischen 100 und 200 mg/Tag bei 1,9% liegt. Danach sollten Dosierungen über 200 mg/Tag vermieden werden. Auf eine Dosisabhängigkeit weisen auch die Analysen des European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP; [85]) und des UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register (vgl. [15, 19, 86]). In früheren Studien ließ sich eine erhöhte Teratogenität bei höheren Dosierungen von Lamotrigin weder auf der Grundlage der Daten von 802 Schwangerschaften des International Lamotrigine Pregnancy Register [25] noch auf der Basis des Australian Pregnancy Registry replizieren [88].

Da es im Laufe der Schwangerschaft zu einem Anstieg der Clearance von Lamotrigin auf bis zum Dreifachen kommt, bedarf es einer regelmäßigen und engmaschigen Plasmaspiegelbestimmung und entsprechender Höherdosierung, um einen suffizienten Wirkstoffspiegel aufrechtzuerhalten, damit der prophylaktische Nutzen der Medikation gewahrt bleibt. Es wird eine monatliche Kontrolle empfohlen. Nach Entbindung muss die Plasmakonzentration unter engmaschiger Spiegelkontrolle durch Herunterdosierung von Lamotrigin erneut angepasst werden [21, 36, 73].

Es sind keine wesentlichen neonatalen Störungen bekannt, als peripartale Komplikationen müssen lediglich allergische Hautreaktionen und Nierenfunktionsstörungen beachtet werden. Hinsichtlich neuropsychologischer Langzeitwirkungen von intrauteriner Exposition mit Lamotrigin zeigten sich im Vergleich zu nichtexponierten Kontrollen gesunder Mütter oder unbehandelter Mütter im Alter von zwei Jahren keine Unterschiede in kognitiven Leistungstests [16], ebenso fand sich kein Effekt auf die Intelligenzleistung im Alter von drei und sechs Jahren [64, 65]. Erste Befunde bezüglich geringerer motorischer Leistungsfähigkeit sowie visueller Wahrnehmungsleistung im Vergleich zu Kontrollkindern bedürfen Studien wie der Befund einer möglichen höheren Rate an Erkrankungen an Autismus-Spektrum-Störungen bei Kindern, die intrauterin Lamotrigin-exponiert waren [17, 90].

Die Medikation mit Lamotrigin hat keinen nennenswerten Einfluss auf den Menstruationszyklus, wie dies etwa für Valproinsäure bekannt ist, und auch nicht auf die Effektivität oraler Kontrazeptiva. Allerdings senken umgekehrt Estrogen-haltige Kontrazeptiva über eine Aktivierung der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) die Lamotrigin-Serumspiegel; die Aktivierung von UGT führt zu einer Zunahme der Glukuronidierung und vermehrten Elimination von Lamotrigin [19, 33, 72, 77, 83]. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Lamotrigin und oralen Kontrazeptiva wird deshalb eine Plasmaspiegelkontrolle empfohlen; gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Lamotrigin erforderlich. Ebenso muss der zu erwartende Plasmaspiegelanstieg nach Absetzen einer Kontrazeption beachtet werden.

Valproinsäure

Auf die Verordnung von Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte aufgrund der hohen Teratogenität der Substanz verzichtet und eine alternative Medikation gewählt werden. Zudem sollte eine Verordnung dieser Substanz bei Frauen im gebärfähigen Alter nur

erfolgen, wenn kein Kinderwunsch besteht beziehungsweise eine zuverlässige Kontrazeption durchgeführt wird und keine alternative Substanz erfolgreich eingesetzt werden kann. Alle Studienergebnisse und Register verweisen bereits bei Monotherapie insbesondere im ersten Trimester auf eine deutliche Teratogenität, die zu einer signifikant erhöhten Rate von großen Fehlbildungen führt [19, 43, 44, 50, 85, 86, 92, 99]. Es finden sich vor allem Neuralrohrdefekte, insbesondere Spina bifida im Lumbalbereich, verschiedene kardiale Fehlbildungen, Entwicklungsstörungen der Urethra sowie Fehlbildungen der Extremitäten und Gesichtsdysmorphien.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit konnte auch eine Dosisabhängigkeit der Teratogenität für Valproinsäure bestätigt werden; bereits bei Dosierungen unter 700 mg/Tag liegt die durchschnittliche Fehlbildungsrate bei 5,6%, bei Dosierungen zwischen 700 und 1500 mg/Tag steigt das Risiko auf 10,4% und bei Dosierungen von über 1500 mg/Tag liegt die durchschnittliche Fehlbildungsrate über 24% [86] (**siehe Tab. 1**).

Zudem besteht ein hohes Risiko für neuropsychologische Beeinträchtigungen im Sinne von geistiger Retardierung bei Kindern, die intrauterin mit Valproinsäure exponiert waren. Aufgrund neuerer Studien zeigt sich eine zunehmende Evidenz für kognitive Beeinträchtigungen, die offenbar häufiger und ausgeprägter als bislang bekannt auftreten, wobei auch hier die Dosierung mit der Schwere der Beeinträchtigungen korreliert [16, 62, 64, 65, 75].

Als peripartale Anpassungseffekte können beim Neugeborenen Sedierung, aber auch eine Übererregbarkeit (Hyperexzitabilitätssyndrom) sowie Leberfunktionsstörungen, gestörte Thrombozytenfunktion und Fibrinogenmangel vorkommen.

Sollte trotz der gegenteiligen Empfehlungen eine Frau im gebärfähigen Alter Valproinsäure erhalten und sollte darunter eine Schwangerschaft eintreten, ist dennoch ein Schwangerschaftsabbruch ohne weitere Pränataldiagnostik und Hinweis auf Schädigung des Kindes nicht indiziert. Kommt es unvor-

hergesehen unter der Valproinsäure-Behandlung zu einer Schwangerschaft, so ist sofort eine Folsäuregabe mit 4 bis 5 mg/Tag indiziert. Da die Effekte auf das ZNS über die gesamte Schwangerschaft anhalten, sollte eine Umstellung auf eine andere Substanz, beispielsweise auf ein Atytikum, erfolgen [76].

Unter Valproinsäure-Medikation sind Menstruationsunregelmäßigkeiten bekannt und die Substanz wird mit der Entwicklung polyzystischer Ovarien in Zusammenhang gebracht, was mit erhöhten Testosteronwerten und einer Reduzierung der Fertilität einhergeht. Relevante Effekte von Valproinsäure auf die Kontrazeption sind nicht bekannt, allerdings können Estrogenhaltige Kontrazeptiva den Valproinsäure-Spiegel senken [83].

Weitere als Mood Stabilizer eingesetzte Antikonvulsiva

Oxcarbazepin und Topiramate werden in zulassungsüberschreitender Anwendung (Off-Label-Use) auch als Mood Stabilizer eingesetzt.

Oxcarbazepin ist ein Derivat des Carbamazepins und aufgrund fehlender Epoxidbildung weniger toxisch. Im Vergleich zu Carbamazepin ist Oxcarbazepin interaktionsärmer und besitzt ein günstigeres Nebenwirkungsprofil. Wie bei Carbamazepin kann es aufgrund einer Enzyminduktion zum Versagen von hormoneller Kontrazeption kommen. Die Datenlage weist auf eine ähnlich gute prophylaktische Wirksamkeit von Oxcarbazepin bei bipolaren Störungen wie Carbamazepin hin [46, 80]. Das insgesamt verträglichere Oxcarbazepin weist möglicherweise ein geringeres Teratogenitätsrisiko auf als Carbamazepin [5, 7, 67]. In einem Review zeigte sich auf der Basis von 248 Schwangerschaften unter einer Oxcarbazepin-Monotherapie eine Rate großer Fehlbildungen von 2,4% [67]; bei den Schwangerschaften unter einer Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen erhöhte sich die Rate auf 6,6%. Auch die neuere Datenlage zeigt eine sehr niedrige, mit dem spontanen Auftreten von Fehlbildungen vergleichbare Rate [66, 84] (siehe **Tab. 1**). Zu

beachten ist bei einem Einsatz in 2. und 3. Trimenon, dass es aufgrund der veränderten Pharmakokinetik im Laufe der Schwangerschaft zu einem deutlichen Spiegelabfall kommt, weshalb therapeutisches Drug-Monitoring unabdingbar ist und Dosisanpassungen erforderlich sind.

Auch für *Topiramate* liegen Studien bezüglich seines Einsatzes als Mood Stabilizer vor, die ermutigend sind. Hinsichtlich des Einsatzes in der Schwangerschaft bestätigt sich in neueren Studien allerdings der Verdacht einer erhöhten Rate an Lippen-Kiefer-Gaumensegel-Spalten bei Kindern, die intrauterin mit Topiramate exponiert waren. In einer aktuellen Auswertung der Daten des North American AED Pregnancy Registry fanden sich 359 Schwangerschaften unter Topiramate, von denen 4,2% große Fehlbildungen zeigten. Von den insgesamt 15 Kindern mit großen Fehlbildungen wiesen fünf Kinder Lippen-Kiefer-Gaumensegel-Spalten auf, was einer Rate von 1,4% entspricht [44]. Eine erhöhte Rate an Lippen-Kiefer-Gaumensegel-Spalten konnte auch in weiteren Studien gefunden werden (siehe **Tab. 1**). Vor dem Hintergrund dieser Datenlage sollte der Einsatz von Topiramate insbesondere im 1. Trimenon äußerst zurückhaltend gehandhabt werden. Über das teratogene Risiko hinaus liegen Daten vor, die ein geringeres Geburtsgewicht von Kindern unter dem pränatalen Einfluss von Topiramate belegen [44]. Zudem muss auch beim Einsatz von Topiramate beachtet werden, dass es im Laufe der Schwangerschaft zu einem Spiegelabfall kommt, was ein engmaschiges Drug-Monitoring und Dosisanpassung erforderlich macht. Schließlich ist zu beachten, dass Topiramate die hormonelle Kontrazeption beeinträchtigt.

Gabapentin und *Tiagabine* werden zwar in zulassungsüberschreitender Anwendung ebenfalls als Mood Stabilizer eingesetzt, allerdings liegen zum einen für Gabapentin insgesamt keine hinreichenden Wirksamkeitsdaten als Prophylaktikum vor [35, 60, 80], zum anderen besitzen beide Substanzen ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil. Für

Gabapentin kann das teratogene Risiko als gering eingeschätzt werden, Tiagabine sollten in der Schwangerschaft vermieden werden, da die Datenlage zur Teratogenität bei Weitem zu gering ist, um eine Risikoabwägung vornehmen zu können [68, 78].

Therapeutisches Drug-Monitoring in der Schwangerschaft

Bei der Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft muss der veränderten Pharmakokinetik Rechnung getragen werden. In der Schwangerschaft kommt es zu erheblichen physiologischen Veränderungen hinsichtlich Absorption, Verteilung, hepatischem Metabolismus und Exkretion, welche die individuelle Arzneimittelkonzentration signifikant beeinflussen. Insbesondere die hohen Estrogenspiegel in der Schwangerschaft haben einen deutlichen Effekt auf eine Reihe der Cytochrom-P450-Isoenzyme. Eine Dosisanpassung in der Schwangerschaft ist für zahlreiche Psychopharmaka erforderlich, auch bei allen als Mood Stabilizer eingesetzten Substanzen. Bei einer Erhöhung der renalen Clearance im Laufe der Schwangerschaft kann es zu ausgeprägten Unterdosierungen kommen, was mit einem hohen Rückfallrisiko einhergeht. Nur die Begleitung einer Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft mit therapeutischem Drug-Monitoring trägt diesen Veränderungen Rechnung. Mit therapeutischem Drug-Monitoring wird eine individuelle Arzneistoffdosierung ermöglicht, um sowohl eine Unterdosierung, die mit einer Exazerbation der affektiven Erkrankung einhergeht, als auch eine Überdosierung, die zu Nebenwirkungen führen kann, zu vermeiden [1, 10, 28, 29, 45, 59, 70].

Perspektiven und Fazit

Jede Psychopharmaka-Verordnung in der Schwangerschaft stellt eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung dar [56]. Tritt eine Schwangerschaft unter einer bestehenden Behandlung mit einem Mood Stabilizer ein oder wird im 1. Trimenon ohne Kenntnis einer

Schwangerschaft ein Mood Stabilizer verordnet, besteht zu keinem Zeitpunkt Anlass für die Erörterung eines Schwangerschaftsabbruchs. Bei der Verordnung einer Psychopharmakotherapie bei Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter sollte prinzipiell die Frage der Verträglichkeit in der Schwangerschaft berücksichtigt werden.

Wird die Entscheidung für den Einsatz eines Mood Stabilizer in der Schwangerschaft erwogen bzw. getroffen, sollten prinzipielle Regeln für den Einsatz von Psychopharmaka in der Schwangerschaft beachtet werden [8, 10, 31, 38, 57]. Dazu gehört im Wesentlichen, dass bereits Frauen im gebärfähigen Alter entsprechend aufgeklärt werden und gegebenenfalls eine angemessene Kontrazeption erfolgt. In der Schwangerschaft soll eine Medikation nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen, im 1. Trimenon sollte nach Möglichkeit auf eine Medikation verzichtet werden. Sofern die Entscheidung für ein Psychopharmakon getroffen wird, sollten die Schwangere und der Kindsvater ausführlich über den Off-Label-Use informiert werden und eine detaillierte Dokumentation erfolgen. Alternative Behandlungsmöglichkeiten wie Psychotherapie oder Lichttherapie sollten stets erwogen werden. Die Behandlung sollte durch engmaschiges therapeutisches Drug-Monitoring begleitet werden; es sollten möglichst niedrige, aber wirksame Dosierungen gewählt werden, entsprechend der veränderten Pharmakokinetik müssen erforderliche Dosisanpassungen erfolgen. Es wird dazu geraten, möglichst fraktionierte Dosierungen zu wählen, das bedeutet eher häufigere Medikamenteneinnahmen in geringerer Dosierung über den Tag verteilt als ein- oder zweimal pro Tag höhere Dosierungen. Entlastung der Schwangeren zum Beispiel durch eine stationäre Aufnahme kann dazu führen, dass nur niedrigere Dosierungen für eine psychische Stabilisierung erforderlich sind. Vor dem Entbindungstermin sollte eine Dosisreduktion entsprechend der jeweiligen Halbwertszeit der gegebenen Substanz erfolgen,

um die Gefahr der Akkumulation der Substanz im Neugeborenen zu minimieren, womit auch das Risiko peripartaler Anpassungseffekte verringert wird. Bei geplanter Schwangerschaft soll bei Frauen ohne Risikoanamnese und ohne Behandlung mit einer Folat-antagonistischen Substanz ab dem dritten Monat vor der Konzeption eine Folsäuregabe mit 0,4 bis 0,8 mg/Tag erfolgen, die bis zur 12. Schwangerschaftswoche weitergeführt werden soll; bei einer Risikoanamnese oder z. B. einer Behandlung mit Carbamazepin werden üblicherweise höhere Dosierungen bis 5 mg/Tag empfohlen. Bei einer ungeplanten Schwangerschaft soll mit der Folsäuregabe begonnen werden, sobald die Schwangerschaft bekannt wird.

Unabhängig von der individuellen Entscheidung sollten jedoch die Datenlage für Mood Stabilizer im Hinblick auf die Schwangerschaft durch weitere Daten verbessert werden. Bei den Mood Stabilizern gab es in den letzten Jahren aus den großen nationalen und internationalen Registern für Antikonvulsiva Neueinschätzungen der Teratogenität, die in die klinisch-psychiatrische Praxis Eingang finden müssen. Auch müssen die zukünftig zu erwartenden Daten für die Praxis rezipiert werden. Zur Etablierung einer größeren Datenbasis für affektive Erkrankungen ist die Meldung von Schwangerschaften in den entsprechenden Registern wünschenswert; in Deutschland stehen dafür das Institut für Reproduktionstoxikologie in Ravensburg (www.reprotox.de) und das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie in Berlin (www.embryotox.de) zur Verfügung; unter den Internetseiten können auch weitere Informationen zu Medikamenten in Schwangerschaft und Stillzeit abgefragt werden.

In den letzten Jahren hat sich gerade für den Einsatz von Mood Stabilizer in der Schwangerschaft eine zunehmend bessere Datenlage entwickelt, was vor allem darauf zurückgeführt werden kann, dass im Hinblick auf die neurologische Indikation der Antikonvulsiva große Anstrengungen erfolgt sind, entspre-

chende Register aufzubauen. Aber auch für Lithium und die Atypika liegen zunehmend belastbare Daten hinsichtlich der Teratogenität sowie der embryo- und fetotoxischen Eigenschaften und der peripartalen Toxizität vor, die eine zunehmend bessere Risikoeinschätzung erlauben. Allerdings muss auch festgehalten werden, dass die Datenlage zur Langzeitwirkung von pränataler Exposition mit Psychopharmaka, hier insbesondere Mood Stabilizern, insgesamt begrenzt ist und damit die Frage ihres Einflusses auf das sich entwickelnde Gehirn des Kindes und die kognitive und sonstige Entwicklung derzeit noch nicht ausreichend geklärt ist. Weitere diesbezügliche Langzeitstudien sind wünschenswert. Auch vor diesem Hintergrund ist stets eine sorgfältige und individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich.

Interessenkonflikterklärung

NB hat Honorare für Vortrags- oder Beratungstätigkeit von den Firmen AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier und Wyeth erhalten. Er erhielt Forschungsunterstützung der Firmen AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Lilly und Novo Nordisk und führte Studien für die Firmen AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Desitin, Janssen-Cilag, Lilly, Otsuka, Pfizer und Servier durch. Es bestehen keine Interessenkonflikte zu dieser Publikation.

Mood stabilizers in pregnancy

Even more than the postpartum period, pregnancy bears a high risk of relapse in women suffering from an affective disorder. If pregnancy occurs during a therapy involving a mood stabilizer, an abrupt stop of medication may lead to a relapse. Discontinuing medication at this point is also unreasonable as organogenesis has considerably progressed if pregnancy is recognized only after 6 to 8 weeks of conception. Hence, it is of utmost importance that women in childbearing age suffering from affective disorders are provided information about their options of psychotropic drug therapy during pregnancy and receive drugs proving compatible with pregnancy and/or bearing the lowest risk for the unborn child. Besides the teratogenicity of a drug, its effect on the progress of the pregnancy and perinatal toxicity should be considered, as well as the possible effect on the neuropsychological development of the child. The intake of a mood stabilizer in the first trimester of pregnancy should be avoided. The use of lithium seems to bear a smaller risk than has been assumed so far, so does the use of carbamazepine in low doses. The use of lamotrigine is the least risky option. Valproate should be avoided during childbearing age because of an elevated risk of teratogenicity. Due to the considerable changes in pharmacokinetics dur-

ing pregnancy therapeutic drug monitoring in close intervals is strongly indicated.

Key words: Mood stabilizer, anticonvulsants, lithium, teratogenicity, pregnancy, bipolar disorder

Literatur

- Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and the postpartum period. Is it useful? *CNS Drugs* 2006;20:791–800.
- Allaire AD, Kuller JA. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. In: Yankowitz J, Niebyl JR (editors). *Drug therapy in pregnancy*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001;127–230.
- Alsaad AMS, Chaudhry SA, Koren G. First trimester exposure to topiramate and the risk of oral clefts in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2015;53:45–50.
- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592–606.
- Andermann E. Pregnancy and oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 3):26.
- Andersson L, Sundström-Poromaa I, Wulff M, Åström M, et al. Neonatal outcome following maternal antenatal depression and anxiety: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2004;159:872–81.
- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;64:1874–8.
- Bergemann N. Antidepressiva in der Schwangerschaft. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2009;10:41–7.
- Bergemann N, Paulus W. Antipsychotika in der Schwangerschaft. *DNP – Der Neurologe & Psychiater* 2009;8:34–42.
- Bergemann N, Rommel F. Junge Frau mit affektiver Erkrankung – was tun, wenn sie schwanger wird? *Info Neurologie & Psychiatrie* 2010;12:30–6.
- Bergemann N, Rommel F, Conca A. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Schwangerschaft. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2009;10:38–40.
- Bergink V, Kushner SA. Lithium during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2014;171:712–5.
- Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004;49:726–35.
- Brand SR, Brennan PA. Impact of antenatal and postpartum maternal mental illness: how are the children? *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:441–55.
- Brodie MJ. Major congenital malformations and antiepileptic drugs: prospective observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:145.
- Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group [LMNDG]. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010;51:2058–65.
- Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:637–43.
- Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD010236.
- Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1029–34.
- Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007;48:484–9.
- Clark CT, Klein AM, Perel JM, Helsel J, et al. Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2013;170:1240–7.
- Cohen LS. Treatment of bipolar disorder during pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2007;68:4–9.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson ME, et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271:146–50.
- Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643–7.
- Cunnington M, Ferber S, Quartey G, and the International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia* 2007;48:1207–10.
- Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, et al. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology* 2011;76:1817–23.
- Czeizel A, Rácz J. Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies. *Teratology* 1990;42:505–12.
- Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy. A review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 2014;2:244–55.
- DeVane CL, Stowe ZN, Donovan JL, Newport DJ, et al. Therapeutic drug monitoring of psychoactive drugs during pregnancy in the genomic era: challenges and opportunities. *J Psychopharmacol* 2006;20:54–9.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Finkel-Pekarsky V, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* 2014;171:785–94.
- Dielentheis TF, Gründer G. Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit. In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg.). *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2008.
- Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, et al.; EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology* 2008;71:714–22.
- Dutton C, Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:113–34.
- Epstein RA, Bobo WV, Shelton RC, Arbogast PG, et al. Increasing use of atypical antipsychotics and anticonvulsants during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:798–801.
- Evins AE. Efficacy of newer anticonvulsant medications in bipolar spectrum mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl):9–14.
- Franco V, Mazzucchelli I, Gatti G, Specchio LM, et al. Changes in lamotrigine pharmacokinetics during pregnancy and the puerperium. *Ther Drug Monit* 2008;4:544–7.
- Freeman MP. Bipolar disorder and pregnancy: risks revealed. *Am J Psychiatry* 2007;164:1771–3.
- Galbally M, Snellen M, Walker S, Permezel M. Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:99–108.
- Gentile S. Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:425–37.
- Gjere NA. Psychopharmacology in pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 2001;14:12–25.
- Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part III: clinical safety. *CNS Drugs* 2009;23:397–418.
- Grover S, Avasthi A. Mood stabilizers in pregnancy and lactation. *Indian J Psychiatry* 2015;57:308–23.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes. *Neurology* 2009;73:133–41.
- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mitendorf R, et al.; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692–9.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195–235.
- Hirschfeld RM, Kasper S. A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:507–22.
- Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008;70:2152–8. Erratum in: *Neurology* 2009;72:1449.
- Holmes LB, Wyszynski DF, Liebermann E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004;61:673–8.

49. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992;339:530–3.
50. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362:2185–93.
51. Kinsella MT, Monk C. Impact of maternal stress, depression and anxiety on fetal neurobehavioral development. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:425–40.
52. Koren G. A new indication for therapeutic drug monitoring in the neonate. *Ther Drug Monit* 2006;28:1.
53. Koren G, Nordeng H. Antidepressant use during pregnancy: the benefit-risk ratio. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:157–63.
54. Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005;132A:441–4.
55. Krüger S. Psychopharmaka in der Schwangerschaft und Stillzeit – Risiken und Möglichkeiten bei Frauen mit einer bipolaren affektiven Störung. *Therapeutische Umschau* 2009;66:475–84.
56. Lamberg L. Risks and benefits key to psychotropic use during pregnancy and postpartum period. *JAMA* 2005;294:1604–8.
57. Lanczik M, Knoche M, Fritze J. Psychopharmakotherapie während Gravidität und Laktation. Teil 1: Gravidität. *Nervenarzt* 1998;69:1–9.
58. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132(Suppl 445):1–28.
59. Loebstein R, Koren G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. *Ther Drug Monit* 2002;24:15–22.
60. Marcotte D. Use of topiramate, a new antiepileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord* 1998;50:245–51.
61. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:292.405.e1–7.
62. McCorry D, Bromley R. Does in utero exposure of antiepileptic drugs lead to failure to reach full cognitive potential? *Seizure* 2015;28:51–6.
63. McKnight RF, Marc A, Budge K, Stockton S, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:721–8.
64. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597–605.
65. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, et al.; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12:244–52.
66. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011;305:1996–2002.
67. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005;21:693–701.
68. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193–8.
69. Moses-Kolko EL, Berga SL, Kalro B, Sit DK, et al. Transdermal estradiol for postpartum depression: a promising treatment option. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:516–29.
70. Musenga A, Saracino MA, Sani G, Raggi MA. Antipsychotic and antiepileptic drugs in bipolar disorder: the importance of therapeutic drug monitoring. *Curr Med Chem* 2009;16:1463–81.
71. Nguyen HT, Sharma V, McIntyre RS. Teratogenesis associated with antibipolar agents. *Adv Ther* 2009;26:281–94.
72. Ohman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure* 2008;17:199–202.
73. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008;70:2130–6.
74. Rahman A, Iqbal Z, Bun J, Lovel H, et al. Impact of maternal depression on infant nutritional status and illness. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:946–52.
75. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: Cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol* 2013;41:115–25.
76. Rohde A, Schaefer C. Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit. 3. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme, 2010.
77. Sabers A, Ohman I, Christnesen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61:570–1.
78. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C. Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer, 2012.
79. Schardein JL. Chemically induced birth defects. 3rd edition. New York NY: Marcel Dekker, 2000.
80. Sieberer M, Emrich HM. Evidenz für den Einsatz von Antikonvulsiva bei Persönlichkeitsstörungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009;77:133–8.
81. Szigethy EM, Wisner KL. Psychopharmacological treatment of mood and anxiety disorders during pregnancy. In: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E (editors). *Mood Disorders in Women*. London: Martin Dunitz, 2000:295–311.
82. Tennis P, Eldridge RR. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002;43:1161–7.
83. Thomas SV. Controversies in contraception for women with epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18:278–83.
84. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin* 2009;27:993–1002.
85. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, et al.; EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609–17.
86. Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure* 2015;28:46–50.
87. Troyer WA, Pereira GR, Lannon RA, Belik J, et al. Association of maternal lithium exposure and premature delivery. *J Perinatol* 1993;2:123–7.
88. Vajda FJ, Hitchcock AA, Graham J, O'Brien TJ, et al. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia* 2010;51:805–10.
89. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, et al. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – an update. *Acta Neurol Scand* 2014;130:234–8.
90. Veiby G, Daltveit A, Schjolberg S, Stoltenberg C, et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia* 2013;54:1462–72.
91. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol* 2014;26:579–88.
92. Viguera AC, Koukopoulos A, Muzina DJ, Baldessarini RJ. Teratogenicity and anticonvulsants: lessons from neurology to psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2007;68:29–33.
93. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, et al. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000;157:179–84.
94. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007;164:1817–24.
95. Wadhawa PD, Glynn L, Hobel CJ, Garite TJ, et al. Behavioral perinatology: biobehavioral processes in human fetal development. *Regul Pept* 2002;108:149–57.
96. Warner JP. Evidence-based psychopharmacology 3. Assessing evidence of harm: what are the teratogenic effects of lithium carbonate? *Psychopharmacol* 2000;14:77–80.
97. Weinberg MK, Tronick EZ. The impact of maternal psychiatric illness on infant development. *J Clin Psychiatry* 1998;59:53–61.
98. Weinstein MR, Goldfield M. Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry* 1975;132:529–31.
99. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A* 2012;158A:2071–90.
100. Yacobi S, Ornoy A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008;45:95–106.
101. Yankowitz J, Niebyl JR. Folic acid supplementation for prevention of birth defects. In: Yankowitz J, Niebyl JR (editors). *Drug therapy in pregnancy*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;187–93.
102. Zegers B, Andriessen P. Maternal lithium therapy and neonatal morbidity. *Eur J Pediatr* 2003;162:348–9.