



## **Valproat: neue Maßnahmen, um die Anzahl von Expositionen während der Schwangerschaft zu begrenzen sowie Gesundheitsberufler und Patienten zu informieren.**

Im Vergleich mit anderen Antiepileptika ist Valproat mit einem höheren Risiko für das ungeborene Kind verbunden wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird. Nach einer Anwendung im 1. Trimenon liegt das Fehlbildungsrisiko bei etwa 10%, d. h. 3-4 Mal höher als das Basisrisiko. Darüber hinaus werden bei 30-40% der in utero exponierten Kinder neurologische Entwicklungsstörungen mit signifikant niedrigeren Intelligenz- und Entwicklungsquotienten als bei nicht exponierten Kindern beobachtet [1]. Über ein erhöhtes Risiko für Autismus und verwandte Erkrankungen wurde ebenfalls berichtet [2].

Diese Risiken für das ungeborene Kind wurden allmählich nach der Kommerzialisierung von Valproat beobachtet, sind aber nun schon seit vielen Jahren bekannt. "Der aktuelle Depakin-Skandal" in Frankreich prangert im Wesentlichen den langen Zeitraum zwischen der Entdeckung dieser Risiken und deren Berücksichtigung durch die Pharmaunternehmen und die Gesundheitsbehörden an. Es sei daran erinnert, dass bis in die 1990er Jahre, nur sehr wenige Antiepileptika vor allem zur Behandlung der Grand Mal Epilepsie zur Verfügung standen, die so wirksam wie Valproat waren. Da epileptische Anfälle an sich auch ein Risiko für den Fetus darstellen, wurde das Risiko einer Arzneimitteltherapie, die diese Erkrankung wirksam behandelte, als akzeptabel bewertet. Seither wurden neue Antiepileptika mit guter therapeutischer Wirksamkeit und besserer Reproduktionssicherheit auf den Markt gebracht. Gleichzeitig wurden die Risiken, die mit einer Valproat-Therapie in der Schwangerschaft einhergehen besser charakterisiert. Aufgrund dieser Entwicklung gilt heute, dass Valproat so wenig wie möglich bei epileptischen Patientinnen im gebärfähigen Alter angewendet werden sollte und sich diese Anwendung auf Fälle beschränken sollte, die mit sichereren therapeutischen Alternativen nicht ausreichend kontrolliert werden können. Es hat jedoch lange gedauert bis Hersteller, Behörden, Apotheker und Ärzte diese Position angenommen hatten. Übrigens wurden für die meisten anderen Antiepileptika ebenfalls ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko und andere schädliche Wirkungen für den Fetus beobachtet – obwohl das Ausmaß der Risiken geringer ist als für Valproat.

Die EMA hat kürzlich die Risiken für die Anwendung von Valproat in der Schwangerschaft neu bewertet. Wie die europäischen Länder hat Swissmedic ebenfalls die Warnhinweise verstärkt [3].

Es wird eine Informationsbroschüre sowohl für Gesundheitsberufler als auch für Patienten angeboten. Ziel ist es die Anzahl der vermeidbaren Valproat-Exposition während der Schwangerschaft auf ein Minimum zu

reduzieren und betroffenen Patienten aktualisierte Informationen zur Verfügung zu stellen. Das Informationsmaterial wird von einem „Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung“ begleitet, dass sowohl vom verschreibenden Arzt als auch von der Patientin unterschrieben wird, um die Vermittlung relevanter Informationen an die Patientin zu dokumentieren.

In der Praxis erfordert die Verschreibung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Empfängnisverhütung und sollte nur in Ermangelung therapeutischer Alternativen in Betracht gezogen werden. Eine regelmäßige Neubewertung der Behandlungsindikation, vor allem bei Planung einer Schwangerschaft ist wesentlich. Falls Valproat nicht durch ein anderes Antiepileptikum ersetzt werden kann, sollte Folsäure zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten verschrieben werden.

Referenzen :

1. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy : Neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev 2014; 10:CD010236.
2. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate\\_and\\_related\\_substances/human\\_referral\\_prac\\_00032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_00032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).
3. [www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/02689/index.html?lang=fr](http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/02689/index.html?lang=fr).

Ursula Winterfeld, Françoise Livio, Thierry Buclin, le 03.05.2016