

# Leitfaden für medizinische Fachkräfte

## **Informationen zu den Risiken der Anwendung von valproathaltigen Arzneimitteln**

(Depakine<sup>®</sup>, Depakine Chrono<sup>®</sup>, Valproate Chrono Sanofi<sup>®</sup>, Orfiril<sup>®</sup>,  
Valproat Chrono Desitin<sup>®</sup>, Valproat Sandoz<sup>®</sup>, Convulex<sup>®</sup>)

### **bei Patientinnen und schwangeren Frauen.**

## **Empfängnisverhütung und Schwangerschaftsprävention**

**Lesen Sie diesen Leitfaden sorgfältig durch, bevor Sie Ihren  
Patientinnen Valproat verschreiben.**

**Dieser Leitfaden ist eine zusätzliche Massnahme zur Minimierung  
des Risikos im Rahmen des Valproat-Schwangerschaftsverhütungs-  
programms, und hat zum Ziel, eine Valproat-Exposition während der  
Schwangerschaft zu vermeiden.**

Dieser Leitfaden wird in Übereinstimmung mit Swissmedic von Unternehmen verbreitet, die Medikamente auf Valproatbasis vertreiben.

Weitere Informationen finden Sie in den neuesten Informationsschreiben für medizinische Fachkräfte auf der Webseite [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

Lehrmaterialien sind sowohl auf der Website von Swissmedic [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) (Rubrik DHCP/HCP), als auch auf den Websites der Unternehmen verfügbar.

Es wird empfohlen, dass schwangere Frauen, die Valproat einnehmen, in eine Datenbank eingetragen werden, in der Frauen erfasst werden, die während ihrer Schwangerschaft mit Antiepileptika behandelt werden.

# INHALT

<b>Ziel dieses Leitfadens</b> .....	<b>3</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Informationen zu angeborenen Missbildungen und Entwicklungsstörungen</b> .....	<b>6</b>
1. Angeborene Missbildungen .....	6
2. Entwicklungsstörungen .....	6
<b>2. Rollen der verschiedenen medizinischen Fachkräfte</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Voraussetzungen für die Verordnung von Valproat: Schwangerschaftsverhütungsprogramm</b> .....	<b>8</b>
<b>4. Behandlung von Patientinnen mit Valproat</b> .....	<b>10</b>
A. Patientin – Erstverordnung .....	10
B. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Schwangerschaft planen .....	12
C. Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Schwangerschaft planen .....	14
D. Frauen, die ungeplant schwanger geworden sind .....	16
<b>5. Umstellung auf eine andere Behandlung oder Abbruch der Behandlung mit Valproat</b> .....	<b>18</b>
• Patientinnen mit bipolaren Störungen .....	18
• Patientinnen mit Epilepsie .....	18

## ZIEL DIESES LEITFADENS

Dieser Leitfaden für medizinische Fachkräfte stellt ein Lehrmaterial im Rahmen des **Schwangerschaftsverhütungsprogramms unter Valproat** dar, das sich an medizinische Fachkräfte und Patientinnen zugleich richtet.

Ziel ist es, Informationen zu den teratogenen Risiken, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft bestehen, zur Verfügung zu stellen, über Massnahmen zur Risikominimierung zu informieren und dafür zu sorgen, dass Ihre Patientinnen ausreichend über die Risiken Bescheid wissen.

Der Leitfaden enthält aktuelle Informationen zu den Risiken **angeborener Missbildungen** und **neurologischer Entwicklungsstörungen** bei Kindern, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren.

Die Art der Risiken bei Kindern, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, ist die gleiche, unabhängig von der Indikation, wegen der Valproat verschrieben wird. Daher gelten die in diesem Leitfaden beschriebenen Massnahmen zur Minimierung des Risikos für die Anwendung von Valproat unabhängig von der Indikation.

Die medizinischen Fachkräfte, an die sich dieser Leitfaden richtet, sind: Fachärzte für Psychiatrie, Neurologie, Pädiatrie, Allgemeinmedizin, Gynäkologen bzw. Gynäkologen/Geburtshelfer, Hebammen, Kinderwunschzentren sowie Spital- und Offizinapotheker.

Lehrmaterialien zu Valproat, die speziell für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Valproat behandelt werden, entwickelt wurden, umfassen:

- einen Leitfaden für Patienten
- ein jährliches auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung, und
- eine Patientenkarte.

Bitte verwenden Sie diesen Leitfaden zusammen mit dem Leitfaden für Patientinnen.

Überreichen Sie all Ihren Patientinnen, die mit Valproat behandelt werden und sich bereits oder bald im gebärfähigen Alter befinden (oder ihren gesetzlichen Vertretern) ein Exemplar des **Leitfadens für Patientinnen**.

Füllen Sie bei Beginn der Behandlung mit Valproat und bei jeder erneuten Bewertung der Behandlung mit Valproat durch den Facharzt (mindestens einmal pro Jahr) und im Falle einer unerwartet eingetretenen Schwangerschaft im Laufe der Behandlung zusammen mit der Patientin das **jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung** aus.

Geben Sie Ihren Patientinnen bei jeder erneuten Verordnung von Valproat die **Patientenkarte**.

Informieren und beraten Sie im Falle von minderjährigen Patientinnen sowie Patientinnen, die selbst keine klare Entscheidung treffen können, die gesetzlichen Vertreter hinsichtlich zuverlässiger Verhütungsmethoden und der Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft und vergewissern Sie sich, dass diese alles verstanden haben.

Lesen Sie die neueste gültige Version der Informationen für medizinische Fachkräfte, bevor Sie ein Arzneimittel verschreiben, das Valproat enthält.

# ZUSAMMENFASSUNG

Valproat enthält Valproinsäure, die bei Verabreichung während der Schwangerschaft zu Folgendem führen kann:

- o erhöhtes Risiko für angeborene Missbildungen
- o erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen

## **FACHÄRZTE UND ALLGEMEINMEDIZINER\*\*:**

Die Behandlung mit Valproat darf bei Mädchen oder Frauen im gebärfähigen Alter nur dann begonnen werden, wenn andere Behandlungen unwirksam sind oder schlecht vertragen werden. Bei der Indikation einer bipolaren Störung ist Valproat weder bei Kindern noch bei Jugendlichen indiziert.

Vor der Behandlung mit Valproat muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Die Behandlung mit Valproat darf nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter eingeleitet werden, die kein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests (Plasma-Schwangerschaftstest mit einer Empfindlichkeit von mindestens 25 mUI/ml) vorweisen können, das von einer medizinischen Fachkraft bestätigt wurde, um jegliche Möglichkeit einer unbeabsichtigten Verabreichung des Arzneimittels während der Schwangerschaft zu vermeiden. Dieser Test muss regelmässig wiederholt werden.

Vergewissern Sie sich, dass Ihre Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter die Informationsbroschüre erhalten hat/haben und das Formular zur Bestätigung der Risikoauflärung unterschrieben hat/haben (bewahren Sie dieses Dokument in der Krankenakte auf und geben Sie eine Kopie der Patientin und übermitteln Sie eine Kopie dem behandelnden Arzt).

Wenn Sie sich dazu entscheiden, Mädchen, weibliche Jugendliche oder Frauen im gebärfähigen Alter mit Valproat zu behandeln, muss die Behandlung regelmässig, aber mindestens einmal jährlich, neu beurteilt werden.

## **Patientinnen – Erstverordnung**

1. Leiten Sie die Behandlung mit Valproat nur ein, wenn keine andere Behandlung angeschlagen hat.
2. Klären Sie Ihre Patientin über die Risiken von Valproat auf, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird.
3. Klären Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter darüber auf, dass während der gesamten Behandlungsdauer eine ununterbrochene und zuverlässige Verhütung angewandt werden muss, sofern sie bereits in die Pubertät gekommen sind (ab der ersten Regelblutung).
4. Sagen Sie Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter, dass diese Sie umgehend kontaktieren muss/müssen und die Behandlung mit Valproat auf keinen Fall abbrechen darf/dürfen, wenn die Patientin vermutet, schwanger zu sein, oder schwanger wird.

## **Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Schwangerschaft planen**

1. Beurteilen Sie bei jedem Termin, ob die Behandlung mit Valproat für Ihre Patientin noch angemessen ist.
2. Erinnern Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter bei jedem Besuch an die Risiken von Valproat, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird.
3. Erinnern Sie Ihre Patientin oder ihren gesetzlichen Vertreter bei jedem Termin daran, dass während der gesamten Behandlungsdauer mit Valproat ohne Unterbrechung eine zuverlässige Verhütungsmethode angewandt werden muss.
4. Erinnern Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter bei jedem Termin daran, Sie umgehend zu kontaktieren und die Behandlung mit Valproat nicht abzubrechen, wenn die Patientin glaubt, dass sie schwanger sein könnte oder schwanger geworden ist.

## **Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Schwangerschaft planen**

1. Erinnern Sie Ihre Patientin oder ihren gesetzlichen Vertreter an die Risiken von Valproat, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird.
2. Beenden Sie die Behandlung mit Valproat und wechseln Sie auf eine alternative Behandlung, wenn diese für Ihre Patientin angemessen ist (siehe Abschnitt 5 dieses Leitfadens).
3. Erinnern Sie Ihre Patientin und ihren gesetzlichen Vertreter daran, dass die Umstellung auf eine andere Behandlung Zeit in Anspruch nehmen kann.
4. Erklären Sie Ihrer Patientin oder ihrem gesetzlichen Vertreter, dass die Verhütungsmittel unbedingt bis zum vollständigen Absetzen von Valproat verwendet werden müssen.

## **Frauen, die ungeplant schwanger geworden sind**

1. Organisieren Sie unverzüglich einen Besuchstermin mit Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter.
2. Erklären Sie Ihrer Patientin, warum Sie bis zu diesem Besuchstermin die Behandlung fortsetzen muss.
3. Vergewissern Sie sich, dass Ihre Patientin und ihr Partner und/oder ihre gesetzlichen Vertreter die Risiken von Valproat verstanden haben und überweisen Sie sie für eine zusätzliche Beratung an einen Facharzt.
4. Beenden Sie die Behandlung mit Valproat und wechseln Sie zu einer alternativen Behandlung, wenn diese für Ihre Patientin angemessen ist (siehe Abschnitt 5 dieses Leitfadens).

## **GYNÄKOLOGEN/ GEBURTSHELFER, HEBAMMEN, KINDERWUNSCHZENTREN\*\***

1. Geben Sie Ratschläge zu Verhütungsmethoden und zur Planung einer Schwangerschaft.
2. Überreichen Sie Ihrer Patientin Informationen über die Risiken der Anwendung von Valproat in der Schwangerschaft.
3. Wenn sich eine Patientin wegen einer Schwangerschaft an Sie wendet, dann überweisen Sie diese Patientin und ihren Partner sowie ggf. ihre gesetzlichen Vertreter an einen Spezialisten mit Erfahrung auf dem Gebiet der Teratologie, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann.

## **APOTHEKER\*\***

1. Vergewissern Sie sich, dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird, und dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter deren Inhalt versteht.
2. Vergewissern Sie sich, dass die Patientin Ihnen zusammen mit dem Rezept ein unterschriebenes Formular zur Bestätigung der Risikoauflklärung vorlegt.
3. Erinnern Sie die Patientin an die Sicherheitshinweise, insbesondere an die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütung.
4. Weisen Sie die Patientin und/oder ihre gesetzlichen Vertreter darauf hin, im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft die Anwendung von Valproat nicht abzubrechen und unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen

\*\*Weitere umfangreiche Informationen finden Sie in Abschnitt 2 dieses Leitfadens.

# 1. INFORMATIONEN ZU ANGEBORENEN MISSBILDUNGEN UND ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN

Valproat enthält Valproinsäure, einen Wirkstoff mit bekannten teratogenen Auswirkungen, die zu einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen führen kann. Verfügbare Daten zeigen darüber hinaus, dass die Valproat-Exposition *im Mutterleib* mit einem erhöhten Risiko für Entwicklungsstörungen assoziiert ist. Diese Risiken werden nachfolgend beschrieben.

## 1. ANGEBORENE MISSBILDUNGEN

Daten aus zwei Metaanalysen (einschliesslich Registern und Kohortenstudien) haben gezeigt, dass es bei durchschnittlich 10,73% (95 %-Konfidenzintervall: 8,16–13,29 %)¹ bis 10,93 % (95 %-Konfidenzintervall: 8,91–13,13 %)² der Kinder von Frauen mit Epilepsie, die während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Valproat erhalten haben, zu angeborenen Missbildungen gekommen ist. Dieses Risiko für schwere Missbildungen ist höher als in der Allgemeinbevölkerung, in der das Risiko bei ungefähr 2–3 % liegt.¹ Die verfügbaren Daten zeigen, dass das Risiko dosisabhängig ist. Das Risiko ist bei hohen Dosen am höchsten (über 1 g täglich). Anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen. Zu den häufigsten Arten von Missbildungen zählen Neuralrohrdefekte, faciale Dysmorphien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Kraniosinose, Missbildungen des Herzens, der Nieren, des Urogenitaltraktes, der Extremitäten (insbesondere bilaterale Aplasie des Radius) sowie polymalformative Syndrome verschiedener Körperteile. Die Exposition gegenüber Valproat *im Mutterleib* kann auch zu einseitiger oder beidseitiger Taubheit oder Hörstörung führen, die irreversibel sein kann.³

## 2. ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN

Die Valproat-Exposition *im Mutterleib* führt bei betroffenen Kindern zu einem erhöhten Risiko für Entwicklungsstörungen. Das Risiko scheint dosisabhängig zu sein, doch anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen. Das Risiko könnte die gesamte Schwangerschaftsdauer betreffen.

Studien<sup>4–7</sup> mit Vorschulkindern, die *im Mutterleib* Valproat ausgesetzt waren, zeigen, dass es bei bis zu 30–40 % der Kinder zu Verzögerungen in deren frühkindlicher Entwicklung kommen kann. Sie fangen zum Beispiel später an zu sprechen und zu laufen, haben verminderte intellektuelle Fähigkeiten, eine verminderte Sprachkompetenz (Sprechen und Verstehen) und leiden unter Gedächtnisproblemen.

Der Intelligenzquotient (IQ), der bei Schulkindern im Alter von 6 Jahren mit einer Valproat-Exposition *im Mutterleib* bestimmt wurde, war um durchschnittlich 7–10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren<sup>8</sup>. Obwohl die Bedeutung von Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden kann, steht jedoch fest, dass diese beobachtete Minderung des IQs bei Kindern, die *im Mutterleib* Valproat ausgesetzt waren, unabhängig vom IQ der Mutter ist.

Über langfristige Auswirkungen liegen nur begrenzte Daten vor.

Die verfügbaren Daten aus einer populationsbasierten Studie zeigen, dass Kinder, die *im Mutterleib* Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur nicht-exponierten Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für tiefgreifende Entwicklungsstörungen (Störungen des autistischen Formenkreises) (ca. 3 Mal häufiger) und frühkindlichen Autismus (ca. 5 Mal häufiger) aufweisen.<sup>9</sup>

Verfügbare Daten aus einer zweiten populationsbasierten Studie zeigen, dass Kinder, die Valproat *im Mutterleib* ausgesetzt waren, im Vergleich zur nicht-exponierten Studienpopulation ein erhöhtes Risiko haben, eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zu entwickeln (ca. 1,5-fach erhöht).<sup>10</sup>

## 2. ROLLEN DER VERSCHIEDENEN MEDIZINISCHEN FACHKRÄFTE\*\*

### FACHARZT:

- Stellt die Diagnose
- Beginnt die Behandlung nach einem Schwangerschaftstest (Plasma-Schwangerschaftstest mit einer Empfindlichkeit von mindestens 25 mUI/ml) mit negativem Ergebnis.
- Erklärt die Risiken von angeborenen Missbildungen und neurologischen Entwicklungsstörungen bei der Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft, und stellt sicher, dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter dies verstanden hat/haben.
- Überreicht den Leitfadens für Patientinnen an diese und/oder ihren gesetzlichen Vertreter. Lehrmaterialien sind sowohl auf der Website von Swissmedic [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) (Rubrik DHPC/HPC), als auch auf den Websites der Unternehmen verfügbar.
- Gibt Ratschläge zur zuverlässigen Verhütung und zur Verhinderung einer Schwangerschaft.
- Beurteilt die Behandlung mindestens einmal jährlich und bei Bedarf zu jedem Zeitpunkt.
- Führt eine Behandlungsumstellung durch und setzt Valproat ab.
- Ausfüllen und Unterschreiben des jährlich auszufüllenden Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin:
  - o zu Beginn der Behandlung,
  - o bei jedem jährlichen Termin,
  - o wenn eine Patientin um Rat fragt, da sie eine Schwangerschaft plant oder ungeplant schwanger wurde.
- Tritt während der Behandlung mit Valproat eine Schwangerschaft ein, überweist er die Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter an einen Spezialisten zur Überwachung der Schwangerschaft, sowie an einen Spezialisten mit Erfahrung auf dem Gebiet der Teratologie, damit sie die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären können.

### ALLGEMEINMEDIZINER:

- Überweist die Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter an einen Facharzt zur Bestätigung der Diagnose der Epilepsie oder der bipolaren Störung und zur Einleitung der Behandlung.
- Vergewissert sich über den Fortführung der entsprechenden Behandlung.
- erinnert die Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter an die Notwendigkeit des jährlichen Termins beim Facharzt.
- Stellt umfassende Informationen zu den Risiken der Anwendung von Valproat während einer Schwangerschaft bereit und vergewissert sich, dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter diese verstanden haben.
- Gibt Ratschläge zur zuverlässigen Verhütung und zur Verhinderung einer Schwangerschaft.
- Überweist die Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter an ihren Facharzt, wenn sie ihn wegen einer Schwangerschaft konsultiert.
- Überweist die Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter zur Umstellung auf eine andere Behandlung und für den Abbruch der Behandlung, oder wenn sich ihr Zustand verschlechtert, an ihren Facharzt.
- Überreicht der Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter den Leitfaden für Patientinnen. Lehrmaterialien sind sowohl auf der Website von Swissmedic [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) (Rubrik DHPC/HPC), als auch auf den Websites der Unternehmen verfügbar.

\*\*siehe auch die Empfehlungen in Abschnitt 4 dieses Leitfadens.

## GYNÄKOLOGEN/GEBURTshelfER, HEBAMMEN, KINDERWUNSCHZENTREN

- Gibt Ratschläge zur zuverlässigen Verhütung und zur Verhinderung einer Schwangerschaft.
- Stellt umfassende Informationen zu den Risiken der Anwendung von Valproat während einer Schwangerschaft bereit und vergewissert sich, dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter diese verstanden haben.
- Überweist die Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter an ihren Facharzt, wenn sie ihn wegen einer Schwangerschaft konsultiert.
- Wenn sich eine Patientin wegen einer Schwangerschaft an ihn wendet, dann überweist er diese Patientin und ihren Partner an einen Spezialisten mit Erfahrung auf dem Gebiet der Teratologie, damit dieser eine Beurteilung vornehmen und Ratschläge hinsichtlich der bestehenden Schwangerschaft geben kann.

## APOTHEKER

- Vergewissert sich, dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter ihm zusammen mit dem Rezept ein Formular zur Bestätigung der Risikoauflärung vorlegt.
- Stellt sicher, dass die Patientenkarte bei jeder Ausgabe von Valproat (ausgenommen injizierbare Formen) ausgehändigt wird und dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter deren Inhalt versteht.
- Erinnert die Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter an die Sicherheitshinweise, insbesondere an die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung.
- Stellt sicher, dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter den Leitfaden für Patientinnen erhalten hat/haben. Lehrmaterialien sind sowohl auf der Website von Swissmedic [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) (Rubrik DHPC/HPC), als auch auf den Websites der Unternehmen verfügbar.
- Weist die Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter darauf hin, im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft die Anwendung von Valproat nicht zu beenden und unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren.
- Gibt Valproat in der Originalverpackung mit einem Warnhinweis (Piktogramm) auf der äusseren Verpackung aus.

## 3. VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE VERORDNUNG VON VALPROAT: SCHWANGERSCHAFTSVERHÜTUNGSPROGRAMM

Valproat ist ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und bipolaren Störungen.

Bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter muss die Behandlung mit Valproat von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit Epilepsie und bipolaren Störungen hat.

Valproat darf nur dann bei **Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter** angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Mit einer Valproat-Behandlung kann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter nur begonnen werden, sofern die (nachfolgend genannten) Bedingungen des Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind.



## Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Bei der Verordnung von Valproat muss sichergestellt werden, dass:

- die individuellen Situationen einzeln überprüft werden, indem die Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter am Gespräch beteiligt wird/werden, um zu gewährleisten, dass die therapeutischen Optionen diskutiert wurden und um sicherzustellen, dass sie die Risiken und notwendigen Massnahmen zur Reduzierung dieser Risiken verstanden hat/haben.
- die Patientin hinsichtlich ihrer Gebärfähigkeit eingeschätzt wurde.
- die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter die Risiken hinsichtlich angeborener Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen verstanden und verinnerlicht hat/haben, einschliesslich der Bedeutung dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter die Notwendigkeit der Durchführung eines Schwangerschaftstests vor Beginn der Behandlung und bei Bedarf während der Behandlung verstanden hat/haben.
- die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter bezüglich Empfängnisverhütung beraten wurde(n) und dass die Patientin in der Lage ist, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ohne Unterbrechung eine zuverlässige Verhütungsmethode\* anzuwenden.
- die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter die Notwendigkeit einer regelmässigen (mindestens jährlichen) Überprüfung der Behandlung versteht/verstehen, die von einem in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahrenen Facharzt durchzuführen ist.
- die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter die Notwendigkeit versteht/verstehen, ihren Arzt aufzusuchen, sobald die Patientin eine Schwangerschaft plant, um eine rechtzeitige Besprechung und Umstellung auf alternative Behandlungsoptionen, noch vor der Empfängnis und vor Beendigung der Empfängnisverhütung, sicherzustellen.
- die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter die Notwendigkeit versteht/verstehen, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.
- die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter den Leitfaden für Patientinnen erhalten hat/haben.
- die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter bestätigt/bestätigen, dass sie die Risiken und erforderlichen Vorsichtsmassnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat verstanden hat/haben (jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung).

Diese Bedingungen gelten auch für Frauen, die nicht sexuell aktiv sind, es sei denn, der verordnende Arzt ist der Meinung, dass eindeutige Gründe vorliegen, dass keinerlei Risiko für eine Schwangerschaft besteht.

\*Anwendung mindestens einer zuverlässigen Verhütungsmethode (vorzugsweise eine anwenderunabhängige Form der Empfängnisverhütung, wie z. B. ein Intrauterinpeppar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, davon eine Barrieremethode. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sind die jeweils individuellen Umstände der Patientin zu berücksichtigen, wobei die Patientin in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung und Einhaltung der gewählten Massnahmen sicherzustellen. Selbst bei einer vorliegenden Amenorrhö muss die Patientin sämtliche Empfehlungen für eine zuverlässige Verhütung befolgen.

## 4. BEHANDLUNG VON PATIENTINNEN MIT VALPROAT

### A. PATIENTIN – ERSTVERORDNUNG

Sie sollten folgendermassen vorgehen, wenn Sie nach der medizinischen Bewertung in Betracht ziehen, Ihrer Patientin Valproat das erste Mal zu verschreiben:

#### Erstens

##### 1. Bestätigen Sie, dass die Behandlung mit Valproat für Ihre Patientin geeignet ist

- Sie müssen geprüft haben, dass andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

##### 2. Erklären Sie Ihrer Patientin oder ihrem gesetzlichen Vertreter folgende Punkte und vergewissern Sie sich, dass sie es vollständig verstanden hat/haben:

- Vor der ersten Verordnung muss anhand eines negativen Schwangerschaftstests eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden (ein Plasma-Schwangerschaftstest mit einer Empfindlichkeit von mindestens 25 mUI/ml). Dieser Test muss regelmässig wiederholt werden.
- Die Risiken einer Schwangerschaft, die mit der Grunderkrankung assoziiert sind.
- Die speziellen Risiken von Valproat, wenn es während einer Schwangerschaft angewendet wird.
- Die Notwendigkeit, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungeplante Schwangerschaft zu vermeiden.
- Die Notwendigkeit einer regelmässig (mindestens einmal jährlich) durchzuführenden Beurteilung der Behandlung durch einen Facharzt.
- Die Notwendigkeit, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.

##### 3. Empfehlungen für die Verordnung von Valproat für Mädchen (gilt nur für die Behandlung von Epilepsie, da Valproat für die Behandlung von bipolaren Störungen bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert ist):

- Warten Sie den geeigneten Zeitpunkt für eine Beratung über wirksame Verhütungsmethoden und die Vermeidung einer Schwangerschaft ab (überweisen Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter bei Bedarf zur Beratung an einen Gynäkologen).
- Erklären Sie der Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter das Risiko für angeborene Missbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen.
- Erklären Sie der Patientin/ihrem gesetzlichen Vertreter, wie wichtig es ist, den Facharzt aufzusuchen, sobald die erste Regelblutung einsetzt.
- Beurteilen Sie bei Mädchen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, mindestens einmal jährlich erneut die Notwendigkeit der Therapie mit Valproat und erwägen Sie andere Behandlungsoptionen.
- Überprüfen Sie alle Optionen, Mädchen auf alternative Behandlungen umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.

## **Zweitens müssen Sie Ihrer Patientin zusätzliche Informationen übermitteln:**

### **4. Verordnende Ärzte: Übergeben Sie Ihrer Patientin oder ihrem gesetzlichen Vertreter ein Exemplar des Leitfadens für Patientinnen**

### **5. Apotheker:**

- Vergewissern Sie sich, dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter Ihnen zusammen mit dem Rezept ein unterschriebenes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung gibt.
- Vergewissern Sie sich, dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter deren Inhalt versteht/verstehen.
- Informieren Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter darüber, dass diese Patientenkarte aufbewahrt werden muss.
- Bekräftigen Sie die Sicherheitshinweise, insbesondere die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung.
- Vergewissern Sie sich, dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter den Leitfaden für Patientinnen erhalten hat/haben. Lehrmaterialien sind sowohl auf der Website von Swissmedic [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) (Rubrik DHPC/HPC), als auch auf den Websites der Unternehmen verfügbar.
- Weisen Sie die Patientinnen und/oder ihre gesetzlichen Vertreter darauf hin, im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft die Anwendung von Valproat nicht zu beenden und unverzüglich ihren Facharzt aufzusuchen.
- Geben Sie Valproat in der Originalverpackung mit einem Warnhinweis (Piktogramm) auf der äusseren Verpackung aus.

## **Abschliessend**

### **6. Für den Facharzt:**

- Füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter aus und unterschreiben Sie es. Dieses Formular soll gewährleisten, dass Ihre Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter die Risiken und die Empfehlungen hinsichtlich der Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft verstanden hat/haben.
- Bewahren Sie ein unterschriebenes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung in den medizinischen Akten der Patienten (wenn möglich ein elektronisches Exemplar) auf, und geben Sie Ihrer Patientin oder ihren gesetzlichen Vertreter eine Kopie und schicken Sie eine Kopie an den behandelnden Arzt.

### **7. Planen Sie die erneute Beurteilung der Notwendigkeit der Behandlung, wenn Ihre Patientin schwanger werden möchte oder wenn sie sich im gebärfähigen Alter befindet.**

## B. FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER, DIE KEINE SCHWANGERSCHAFT PLANEN

Sie sollten folgendermassen vorgehen, wenn Sie nach einer medizinischen Beurteilung in Betracht ziehen, Ihrer Patientin erneut Valproat zu verschreiben:

### Erstens

#### 1. Bestätigen Sie, dass die Behandlung mit Valproat für Ihre Patientin geeignet ist.

- Bestätigen Sie, dass die anderen Behandlungen unwirksam sind oder nicht vertragen werden.
- Sorgen Sie für eine regelmässige (mindestens einmal jährlich stattfindende) Beurteilung der Behandlung.

#### 2. Erklären Sie Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter Folgendes und vergewissern Sie sich, dass sie es verstanden hat/haben:

- Die Risiken einer Schwangerschaft, die mit der Grunderkrankung assoziiert sind.
- Die speziellen Risiken von Valproat, wenn es während einer Schwangerschaft angewendet wird.
- Die Notwendigkeit, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungeplante Schwangerschaft zu vermeiden. Dieser Test muss regelmässig wiederholt werden.
- Die Notwendigkeit, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Facharzt aufzusuchen.
- Die Notwendigkeit der regelmässigen erneuten Beurteilung der Behandlung (mindestens einmal im Jahr).

#### 3. Besprechen Sie Verhütungsmethoden und überweisen Sie Ihre Patientin ggf. an eine Schwangerschaftsberatungsstelle.

### Im zweiten Schritt müssen Sie Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter zusätzliche Informationen zur Verfügung stellen:

#### 4. Verordnende Ärzte: Übergeben Sie Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter ein Exemplar des Leitfadens für Patientinnen.

#### 5. Apotheker:

- Vergewissern Sie sich, dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter Ihnen zusammen mit dem Rezept ein unterschriebenes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung vorlegt.
- Vergewissern Sie sich, dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter deren Inhalt versteht/verstehen.
- Informieren Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter darüber, dass diese Patientenkarte aufbewahrt werden muss.
- Bekräftigen Sie die Sicherheitshinweise, insbesondere die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung.
- Vergewissern Sie sich, dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter den Leitfaden für Patienten erhalten hat/haben. Lehrmaterialien sind sowohl auf der Website von Swissmedic [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) (Rubrik DHPC/HPC), als auch auf den Websites der Unternehmen verfügbar.

- Weisen Sie die Patientinnen und/oder ihre gesetzlichen Vertreter darauf hin, im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft die Anwendung von Valproat nicht zu beenden und unverzüglich ihren Facharzt zu kontaktieren.
- Geben Sie Valproat in der Originalverpackung mit einem Warnhinweis (Piktogramm) auf der äusseren Verpackung aus.

## **Abschliessend**

### **6. Für den Facharzt:**

- Füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter aus und unterschreiben Sie es
  - o Dieses Formular dient dazu, Ihre Patientin über die Risiken und Empfehlungen zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft zu informieren und sicherzustellen, dass sie diese vollständig verstanden hat.
  - o Bewahren Sie ein unterschriebenes, jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung in den medizinischen Akten der Patienten (wenn möglich ein elektronisches Exemplar) auf und geben Sie Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter eine Kopie und schicken Sie eine Kopie an den Hausarzt.

### **7. Planen Sie die erneute Beurteilung der Notwendigkeit der Behandlung mit Valproat, wenn Ihre Patientin schwanger werden möchte.**

### Erstens

- 1. Erinnern Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter an die Risiken für angeborene Missbildungen und Entwicklungsstörungen und vergewissern Sie sich, dass sie diese versteht/verstehen**
  - Weisen Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter darauf hin, dass diese Risiken zu schwerwiegenden Behinderungen beim ungeborenen Kind führen können, wenn Valproat während der Schwangerschaft eingenommen wird.
  - Eine Folsäure-Supplementierung wird empfohlen, um das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, zu senken. Jedoch ist bis heute nicht bewiesen, dass die Vorsorge durch Folsäureeinnahme das Risiko für Geburtsfehler senkt, das mit der Einnahme von Valproat verbunden ist<sup>11</sup>.
  - Informieren Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter jedoch auch über die Risiken, die unbehandelte Krampfanfälle oder bipolare Störungen darstellen.
- 2. Ändern Sie Behandlung und setzen Sie Valproat ab, wenn dies für Ihre Patientin geeignet ist:**
  - Informationen zur Umstellung oder dem Abbruch der Behandlung mit Valproat sind in Abschnitt 5 dieses Leitfadens zu finden.
  - Klären Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter darüber auf, dass die Empfängnisverhütung erst nach erfolgter Umstellung und dem Absetzen von Valproat beendet werden darf.
  - Allgemeinmediziner müssen ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter an einen Facharzt überweisen, wenn eine Umstellung oder ein Abbruch der Behandlung mit Valproat stattfinden sollen.
- 3. Überweisen Sie Ihre Patientin für eine Beratung vor der Empfängnis an einen Facharzt.**
- 4. Weisen Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter an, unverzüglich ihren Facharzt aufzusuchen, sobald sie vermutet, schwanger zu sein oder schwanger ist.**
  - Auf diese Weise kann mit einer geeigneten Überwachung der Schwangerschaft begonnen werden.
  - Dazu gehört eine pränatale Überwachung, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Missbildungen zu erkennen.
  - Wenn sich eine Patientin wegen einer Schwangerschaft an Sie wendet, dann überweisen Sie diese Patientin und ihren Partner und/oder ihre gesetzlichen Vertreter an einen Arzt, der auf dem Gebiet der Teratologie spezialisiert ist oder darin Erfahrung hat, damit dieser eine Beurteilung durchführen und Ratschläge hinsichtlich der bestehenden Schwangerschaft geben kann.

## **Im zweiten Schritt müssen Sie Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter zusätzliche Informationen zur Verfügung stellen**

### **5. Verordnende Ärzte: Übergeben Sie Ihren Patientinnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern ein Exemplar des Leitfadens für Patientinnen.**

### **6. Apotheker:**

- Vergewissern Sie sich, dass die Patientin Ihnen zusammen mit dem Rezept ein unterschriebenes Formular zur Bestätigung der Risikoauflklärung vorlegt.
- Vergewissern Sie sich, dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter deren Inhalt versteht/verstehen.
- Informieren Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter darüber, dass diese Patientenkarte aufbewahrt werden muss.
- Bekräftigen Sie die Sicherheitshinweise, insbesondere die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung.
- Vergewissern Sie sich, dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter den Leitfaden für Patienten erhalten hat/haben. Lehrmaterialien sind sowohl auf der Website von Swissmedic [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) (Rubrik DHPC/HPC), als auch auf den Websites der Unternehmen verfügbar.
- Weisen Sie die Patientinnen und/oder ihre gesetzlichen Vertreter darauf hin, im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft die Anwendung von Valproat nicht zu beenden und unverzüglich ihren Facharzt zu kontaktieren.
- Geben Sie Valproat in der Originalverpackung mit einem Warnhinweis (Piktogramm) auf der äusseren Verpackung aus.

## **Abschliessend**

### **7. Für den Facharzt:**

- Füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoauflklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter aus und unterschreiben Sie es:
  - o Dieses Formular soll gewährleisten, dass Ihre Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter die Risiken und Ratschläge hinsichtlich der Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft verstanden hat/haben.
  - o Bewahren Sie ein unterschriebenes, jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoauflklärung in den medizinischen Akten der Patienten (wenn möglich ein elektronisches Exemplar) auf und geben Sie Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter eine Kopie und schicken Sie eine Kopie an den Hausarzt.

## D. FRAUEN, DIE UNGEPLANT SCHWANGER GEWORDEN SIND

### Zuerst

- 1. Organisieren Sie mit Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter eine Notfallberatung, damit ihre Behandlung so schnell wie möglich neu beurteilt werden kann**
- 2. Erklären Sie ihr, warum sie ihre Behandlung bis zu ihrem Termin fortsetzen soll**
  - Auf der Grundlage Ihrer Beurteilung der Situation können Sie aber auch andere Ratschläge erteilen.
- 3. Beenden Sie die Behandlung und stellen Sie sie um, wenn dies für Ihre Patientin geeignet ist:**
  - Informationen zur Umstellung oder dem Abbruch der Behandlung mit Valproat sind in Abschnitt 5 dieses Leitfadens zu finden.
- 4. Vergewissern Sie sich, dass Ihre Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter:**
  - die Risiken von Valproat vollständig verstanden hat/haben und
  - planen Sie weitere Beratungsgespräche.
- 5. Beginnen Sie mit einer speziellen pränatalen Überwachung**
  - Auf diese Weise kann mit einer geeigneten Überwachung der Schwangerschaft begonnen werden.
  - Dazu gehört eine pränatale Überwachung, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Missbildungen zu erkennen.
  - Die Patientin muss gemeinsam mit ihrem Partner und/oder ihren gesetzlichen Vertretern an einen Arzt überwiesen werden, der auf dem Gebiet der Teratologie spezialisiert ist oder darin Erfahrung hat, damit dieser eine Beurteilung durchführen und Ratschläge hinsichtlich der bestehenden Schwangerschaft geben kann.
- 6. Allgemeinmediziner müssen ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter an einen Facharzt überweisen, wenn eine Umstellung oder ein Abbruch der Behandlung mit Valproat stattfinden soll.**

### Im zweiten Schritt müssen Sie Ihrer Patientin und/oder ihrem Vertreter zusätzliche Informationen zur Verfügung stellen:

- 7. Verordnende Ärzte:** Übergeben Sie Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter ein Exemplar des Leitfadens für Patientinnen
- 8. Apotheker:**
  - Vergewissern Sie sich, dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter Ihnen zusammen mit dem Rezept ein unterschriebenes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung vorlegt.
  - Vergewissern Sie sich, dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird, und dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter deren Inhalt versteht/verstehen.
  - Informieren Sie Ihre Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter darüber, dass diese Patientenkarte aufbewahrt werden muss.
  - Bekräftigen Sie die Sicherheitshinweise.
  - Vergewissern Sie sich, dass die Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter den Leitfaden für Patienten erhalten hat/haben. Lehrmaterialien sind sowohl auf der Website von Swissmedic [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) (Rubrik DHPC/HPC), als auch auf den Websites der Unternehmen verfügbar.



- Weisen Sie die Patientin und/oder ihren gesetzlichen Vertreter darauf hin, die Anwendung von Valproat nicht abzubrechen und unverzüglich ihren Facharzt zu kontaktieren.
- Geben Sie Valproat in der Originalverpackung mit einem Warnhinweis (Piktogramm) auf der äusseren Verpackung aus.

## Zuletzt

### 9. Für den Facharzt

- Füllen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung gemeinsam mit Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter aus und unterschreiben Sie es:
  - o Dieses Formular soll gewährleisten, dass Ihre Patientin und/oder ihr gesetzlicher Vertreter die Risiken und Ratschläge hinsichtlich der Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft verstanden hat/haben.
  - o Bewahren Sie ein unterschriebenes, jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung in den medizinischen Akten der Patienten (wenn möglich ein elektronisches Exemplar) auf und geben Sie Ihrer Patientin und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter eine Kopie und schicken Sie eine Kopie an den Hausarzt.

## 5. UMSTELLUNG AUF EINE ANDERE BEHANDLUNG ODER ABRUCH DER BEHANDLUNG MIT VALPROAT

### Patientinnen mit bipolaren Störungen

Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitt 3 in diesem Leitfaden).

Wenn eine Frau plant, schwanger zu werden, muss der Psychiater die Patientin auf eine andere Behandlung umstellen. Die Umstellung auf eine andere Behandlung muss vor der Empfängnis abgeschlossen sein und bevor die Patientin die Empfängnisverhütung beendet.

Wenn eine Frau schwanger wird, muss auf eine andere Behandlung umgestellt und die Behandlung mit Valproat beendet werden.

### Allgemeine Überlegungen bei Patientinnen mit bipolaren Störungen:

„Wenn Phasenprophylaktika abgesetzt werden sollen, wird ein langsames Ausschleichen der Dosis empfohlen, um das Rückfallrisiko zu verringern.“<sup>12</sup>

„Valproat ist daher schrittweise über mehrere Wochen abzusetzen, um ein frühes Wiederauftreten zu vermeiden. Kommt es bei einer Schwangeren, die Valproat einnimmt, zu einer akuten manischen Episode, wird ein schnelleres Absetzen bei gleichzeitig schnellerer Aufdosierung der alternativen Behandlung empfohlen.“<sup>13</sup>

### Patientinnen mit Epilepsie

Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung.

Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitt 3 in diesem Leitfaden).

Für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, muss ein Facharzt, der Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit Epilepsie hat, die Behandlung mit Valproat erneut beurteilen und andere Behandlungsoptionen prüfen. Es sollte alles daran gesetzt werden, vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird, auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen.

Wenn eine Frau während der Anwendung von Valproat schwanger wird, muss sie unverzüglich an einen Facharzt überwiesen werden, damit dieser alternative Behandlungsoptionen prüfen kann.

## **Allgemeine Überlegungen bei Patientinnen mit Epilepsie:**

Herausgegeben von der Arbeitsgruppe der Kommission für Europäische Angelegenheiten der Internationalen Liga gegen Epilepsie (*Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy, CEA-ILAE*) und der Europäischen Akademie für Neurologie (*European Academy of Neurology, EAN*):

- „Das Absetzen von Arzneimitteln erfolgt in der Regel schrittweise über Wochen oder sogar Monate, womit sich die Gelegenheit bietet, die wohl erforderliche Minimaldosis zu finden für den Fall, dass während des Absetzens des Arzneimittels ein Krampfanfall auftritt.“
- „Die Umstellung von Valproat auf eine alternative Behandlung dauert üblicherweise mindestens 2–3 Monate. Das neue Arzneimittel wird normalerweise noch während der Gabe von Valproat schrittweise aufdosiert. Es kann bis zu 6 Wochen dauern, um eine potenziell wirksame Dosis der neuen Behandlung zu erreichen. Danach kann der Versuch unternommen werden, Valproat schrittweise auszuschleichen.“

Wenn trotz der bekannten Risiken von Valproat während der Schwangerschaft und nach sorgfältiger Erwägung alternativer Behandlungen der Ausnahmefall eintritt, dass eine Schwangere (oder eine Frau, die plant, schwanger zu werden) Valproat zur Behandlung von Epilepsie erhalten muss:

- Alle Dosisstärken sind mit einem Risiko behaftet. Das Risiko für angeborene Missbildungen und Entwicklungsstörungen ist bei hohen Dosen allerdings höher.
- Die niedrigste wirksame Dosis ist anzuwenden und die tägliche Valproat-Dosis ist in mehrere kleine Dosen aufzuteilen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind.
- Möglicherweise ist die Anwendung einer Retardformulierung anderen Darreichungsformen vorzuziehen, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden.
- Alle Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern und/oder ihren gesetzlichen Vertretern an einen Arzt, der auf dem Gebiet der Teratologie spezialisiert ist oder darin Erfahrung hat, überwiesen werden.

## Literatur

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
3. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7
4. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
5. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
6. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
7. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
8. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 mar;12(3):244-52
9. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
10. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606
11. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Willfert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
12. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
13. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017.