



Valproat in der Behandlung von epilepsiekranken Frauen

Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

Bettina Schmitz, Dieter Dennig, Dietz Rating, Bernhard J. Steinhoff, Thomas Mayer

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass eine intrauterine Valproat (VPA)-Exposition mit einem erhöhten Risiko für große Fehlbildungen für das Ungeborene einhergeht. So war die Fehlbildungsrate nach VPA-Exposition im englischen und im amerikanischen Schwangerschaftsregister mit 6,1% bzw. 10,7% etwa 3-4-fach und statistisch signifikant gegenüber den Raten nach Lamotrigin (LTG)- bzw. Carbamazepin (CBZ)-Exposition erhöht (13,22). Neuere Untersuchungen deuten darüber hinaus darauf hin, dass VPA auch zu einer Intelligenzminderung des Kindes beitragen kann. Auch wenn die Daten zur kognitiven Teratogenität von VPA noch als vorläufig einzuschätzen sind, ergibt sich eine strenge Indikationsstellung für VPA bei Frauen im gebärfähigen Alter. Während VPA für nicht epileptologische Indikationen relativ leicht durch alternative Präparate zu ersetzen ist (z.B. in der Prophylaxe der Migräne und in der Phasenprophylaxe bipolarer Störungen), gilt dies nicht für alle Epilepsiesyndrome. Die Situation ist insbesondere dann schwierig, wenn Frauen unter VPA langjährig anfallsfrei waren und die Risiken einer Umstellung gegen das teratogene Potenzial der Substanz abgewogen werden müssen.

Ein Anfallsrezidiv ist bei zuvor anfallsfreien Patienten mit diversen u. a. psychosozialen Problemen assoziiert, über das im Vorfeld sorgfältig aufgeklärt werden muss. Neben den Einschränkungen im Straßenverkehr, Sport und Berufsleben ist das unmittelbare Verletzungsrisiko eines Anfalls für die Mutter inklusive der Möglichkeit des plötzlichen unerwarteten Todes der Epilepsiepatientin (SUDEP) zu berücksichtigen, ferner die psychologische Traumatisierung eines Anfalls nach langer Anfallsfreiheit. Die Risiken von Anfällen für die Schwangerschaft selbst sind aufgrund der vorliegenden Daten nicht einfach einzuschätzen. Grundsätzlich können generalisierte tonisch-klonische Anfälle eine fetale Hypoxie / Azidose und Bradykardie induzieren, wobei es zurzeit unklar ist, ob diese iktalen Phänomene Langzeitfolgen nach sich ziehen. Epileptische Anfälle gehen allerdings auch mit einem Risiko traumatischer kindlicher Verletzungen einher. Eine Studie hatte einen Zusammenhang zwischen niedrigem kindlichen IQ und hoher Anfallsfrequenz in der Schwangerschaft beschrieben (> 5 GM) (1).

Kognitive Teratogenität unter antikonvulsiver Therapie mit VPA

Die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie hatte bereits 2006 in einer Stellungnahme auf erste Studien zum neuropsychologischen Outcome nach intrauteriner VPA-Exposition hingewiesen (16). Inzwischen liegen zu dieser Problematik weitere Studien vor.

Kantola-Sorsa et al. (2007) haben 154 Kinder zwischen 5 bis 11 Jahren von Müttern mit Epilepsie mit 130 Kindern einer Kontrollgruppe anhand verschiedener neuropsychologischer Skalen verglichen. Dabei schnitt die Studiengruppe in Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Feinmotorikmaßen schlechter ab. Insbesondere bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft antiepileptisch behandelt wurden, fanden sich ausgeprägtere Defizite. Diese waren bei Polytherapie mit VPA nochmals verstärkt. Die Autoren diskutieren jedoch mögliche systematische Fehlerquellen in Bezug auf die Gruppenzusammensetzung.

In einer prospektiven Studie untersuchten Thomas (18) 395 Kinder von Müttern mit Epilepsie (Durchschnittsalter: 15 Monate) mit den Bayley-Scales. Hierbei stellte sich der mittlere motorische und mentale Entwicklungsquotient bei 33% bis 37% der Kinder als beeinträchtigt

dar. Insbesondere Kinder, die intrauterin einer Polytherapie ausgesetzt waren, hatten einen geringeren Entwicklungsquotienten. Kinder unter VPA-Monotherapie wiesen einen niedrigeren Entwicklungsquotienten auf als Kinder unter CBZ-Monotherapie. Eine Schwäche dieser Studie ist die fehlende Kontrolle des mütterlichen Intelligenzquotienten.

Die Neurodevelopmental-Effects-of-Antiepileptic-Drugs-(NEAD)-Studie (12) vergleicht als multizentrische prospektive Beobachtungsstudie die kognitiven Auswirkungen intrauteriner Monotherapie (CBZ, LTG, Phenytoin (PHT) oder VPA). Im aktuellen Zwischenbericht wird über 309 Kinder im Alter von ca. 3 Jahren berichtet. Kinder, die während der Schwangerschaft VPA ausgesetzt waren, hatten einen niedrigeren Intelligenzquotienten (IQ) als die Kinder der anderen Therapiegruppen. Dieser Effekt blieb auch nach Kontrolle verschiedener Einflussfaktoren (inkl. des mütterlichen IQ und Alter) bestehen. Dabei war der Einfluss von VPA auf den kognitiven Entwicklungsstand dosisabhängig. Bei Aufteilung des Untersuchungskollektivs nach dem Median der mütterlichen Antiepileptikadosis (bei VPA 1000mg/die) ergab sich nur in der Hochdosisgruppe ein signifikanter Unterschied im IQ zu Ungunsten der VPA-Gruppe. In einer ergänzenden Studie wurden in einer kleineren Stichprobe die kognitive Fluency/Flexibilität und Originalität untersucht. Wieder waren die Leistungen der VPA-exponierten Kinder signifikant schlechter als die LTG- und CBZ-Vergleichsgruppen (11).

Zusammenfassend ergibt sich trotz methodischer Mängel der zitierten Studien und der Notwendigkeit weiterer prospektiver Untersuchungen (wie sie im Rahmen des EURAP-Projektes bereits begonnen wurden) ernstzunehmende Hinweise für eine komplexe Teratogenität von VPA, die nicht nur große Fehlbildungen, sondern auch die kognitive Entwicklung der intrauterin exponierten Kinder betrifft.

VPA in der Epilepsiebehandlung

VPA ist als „Breitspektrumentiepileptikum“ bei allen Epilepsiesyndromen wirksam und für die Monotherapie wie die Zusatzbehandlung epileptischer Anfälle zugelassen. In der Behandlung fokaler Epilepsien ist VPA aufgrund zahlreicher Alternativpräparate heute für Frauen mit Schwangerschaftspotenzial weitgehend verzichtbar. Dies gilt nicht für die Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE). Hier gibt es aktuell zwei für dieselben Indikationsbereiche (Monotherapie und Zusatztherapie der IGE) zugelassene Substanzen: LTG und Topiramate (TPM). Levetiracetam (LEV), das ebenfalls bei IGE wirksam ist, wurde bisher nur für die Zusatzbehandlung zugelassen. Zonisamid (ZNS) ist wahrscheinlich ebenfalls bei generalisierten Epilepsiesyndromen wirksam, aber dafür weder in der Monotherapie noch in der Zusatzbehandlung zugelassen und wird deshalb im Folgenden nicht berücksichtigt. Die Bedeutung von Barbituraten (Primidon (PRM), Phenobarbital (PB)), die durchaus auch bei IGE wirksam sein können, ist in den letzten Jahren vorwiegend aufgrund der problematischen Tolerabilität deutlich zurückgegangen.

Zur relativen Wirksamkeit von VPA bei IGE gibt es zwei große Studien. VPA hatte sich in einer retrospektiven Untersuchung bzgl. der Wahrscheinlichkeit eine 1-jährige Remission zu erreichen als überlegen gegenüber sowohl LTG als auch TPM erwiesen (15). Diese Ergebnisse bestätigten sich in einer großen prospektiven randomisierten Studie (19). Die Überlegenheit von VPA erklärte sich in dieser praxisnahen Studie aus einer im Vergleich zum LTG besseren Wirksamkeit und einer im Vergleich zum Topiramate besseren Verträglichkeit. LEV war in dieser Studie nicht berücksichtigt worden. Für LTG ist darüber hinaus eine potentielle Exazerbation myoklonischer Anfälle bekannt (17).

Im Europäischen Schwangerschaftsregister EURAP wurde die Anfallskontrolle in der Schwangerschaft bei verschiedenen Antiepileptika untersucht und verglichen. Dabei ergab sich die beste Anfallskontrolle für VPA. Während etwa 75% der Frauen, die unter VPA schwanger geworden waren (mit verschiedenen Epilepsiesyndromen), in der

Schwangerschaft komplett anfallsfrei waren, lagen die Vergleichsdaten für LTG und Oxcarbazepin (OXC) nur bei 45% bzw. 50% (4).

Das häufigste IGE-Syndrom, die Juvenile Myoklonische Epilepsie, ist mit einem hohen Rückfallrisiko von über 90% nach Absetzen der Medikation verbunden (3), sodass sich für viele Frauen, die unter VPA anfallsfrei sind, gerade auch bei diesem Epilepsiesyndrom eine komplizierte Risikoabwägung ergibt: entweder die Fortsetzung einer bewährten Therapie mit teratogenem Risiko oder die medikamentöse Umstellung mit dem Risiko eines Anfallsrezidivs zugunsten einer geringeren (bei LTG) oder einer ungewissen Teratogenität (bei LEV und TPM).

Die Dosis- bzw. Serumkonzentrationsabhängigkeit der Teratogenität von VPA ist sowohl für große Fehlbildungen wie für kognitive Entwicklungsstörungen beschrieben und ist auch tierexperimentell belegt. Dabei gibt es keine absolute Schwelle für ein erhöhtes Risiko. Häufig wurde in den Studien zwischen einer Tagesdosis von unter oder über 1000mg oder einer Serumkonzentration von niedriger oder höher als 70µg/ml unterschieden. Im englischen Schwangerschaftsregister (13) lagen die Fehlbildungsraten bei einer Tagesdosis unter 600mg bei 4%, bei 600-1000mg bei 6% und bei Tagesdosen über 1000mg bei 9%. Im australischen EURAP-Register war die mittlere Tagesdosis in der Fehlbildungsgruppe signifikant gegenüber der Gruppe ohne Fehlbildungen erhöht (1975 mg täglich versus 1128 mg täglich), Die Fehlbildungsrate in dieser Studie lag bei Dosierungen von 1.100 mg täglich oder höher bei 30,2%, bei Dosierungen <1.100 mg bei 3,2% (21). Auch bzgl. der kognitiven Teratogenität wurde eine Dosisabhängigkeit nachgewiesen (12,1). Eine Cut-Off-Dosis, unter der teratogene Effekte sicher ausgeschlossen werden könnten, lässt sich allerdings aus den vorliegenden Daten nicht ableiten.

Aufgrund der dosisabhängigen Teratogenität ist es wichtig zu berücksichtigen, dass viele Frauen wahrscheinlich mit einer niedrigen VPA-Dosis anfallsfrei bleiben können. In der schon erwähnten, großen randomisierten SANAD-(Standard and New Antiepileptic Drugs) – Studie (10) lag die mittlere VPA-Dosis bei anfallsfreien Patienten bei 944 mg (range 200–1.500 mg täglich). Die mittlere Dosis bei Patienten, die nicht anfallsfrei wurden, lag bei 1.600 mg. Daraus ergibt sich, dass Responder möglicherweise auf eine niedrigere Dosis ansprechen.

Besonders bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien werden Anfallsrezidive nicht selten durch eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme oder Schlafmangel getriggert. Bei einigen Patientinnen wird es deshalb möglich sein, die VPA-Dosis im Zusammenhang mit einer entsprechenden Verhaltensanpassung auf eine niedrige Tagesdosis zu reduzieren. Viele Frauen sind erst mit einer konkreten Schwangerschaftsplanung für eine optimale Lebensführung zu motivieren. Dabei sollte als wichtigstes Therapieziel die Kontrolle generalisierter tonisch-klonischer Anfälle gelten. Viele Patientinnen sind durch gelegentliche morgendliche Myoklonien wenig beeinträchtigt, die somit eventuell noch in Kauf genommen werden könnten.

Zu berücksichtigen ist bei Patientinnen mit IGE darüber hinaus das erhöhte Anfallsrisiko im Wochenbett im Zusammenhang mit Schlafentzug (insbesondere bei zugunsten der Schwangerschaft knapp eingestellten Patientinnen). Neugeborene sind dann durch alle Varianten generalisierter Anfälle mit Kontrollverlust gefährdet. Auch die ansonsten relativ milden bilateralen Myoklonien können gefährlich werden, wenn die Mutter dabei das Kind im Arm hält. Für das Wochenbett ist deshalb neben der sorgfältigen Aufklärung eine Unterstützung der Mutter und evt. eine Dosisanpassung des Antiepileptikums indiziert.

LTG, LEV und TPM in der Schwangerschaft

LTG

Im International Lamotrigine Pregnancy Registry wurden 12 große Fehlbildungen unter 414 Schwangerschaften mit Monotherapie-Exposition im ersten Trimenon beschrieben. Die resultierende Fehlbildungsrate von 2,9% ist vergleichbar der Fehlbildungsrate in der Allgemeinbevölkerung (2). In zwei großen Schwangerschaftsregistern hat sich die niedrige Fehlbildungsrate nach intrauteriner LTG-Exposition bestätigt (13,7).

In zwei Registern wurde ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen angegeben. Dies hat sich in anderen großen Serien allerdings nicht bestätigt. Unter insgesamt 3.498 Schwangerschaften ist diese Fehlbildung mit insgesamt 12 Fällen (0,34%) möglicherweise etwas häufiger als in der Allgemeinbevölkerung, insgesamt allerdings relativ selten (7,6).

Aufgrund der komplizierten Pharmakokinetik von LTG mit einer Clearancesteigerung um 250% in der Schwangerschaft (5), kann es zu Anfallsrezidiven kommen. Im australischen Schwangerschaftsregister wurden unter LTG häufiger Anfallsrezidive als unter VPA beobachtet (20).

Die Stabilisierung einer Einstellung mit LTG in der Schwangerschaft kann schwierig und zeitaufwändig sein, weil häufig engmaschige Spiegelkontrollen und Dosisanpassungen notwendig sind. Es gibt keine klaren Richtlinien, wann bei anfallsfreien Patientinnen bei fallendem Spiegel nachdosiert werden sollte. Viele Epileptologen erwägen eine Dosisanpassung nach einer Spiegelreduktion um 30-50%.

LEV

Die Erfahrungen mit LEV in der Schwangerschaft sind noch begrenzt. Im Rahmen von Kongressbeiträgen wurde bisher von 269 Schwangerschaften in Monotherapie berichtet. Dabei wurden drei Fehlbildungen beschrieben (Pulmonalarterienstenose plus persistierendes Foramen ovale; Ventrikelseptumdefekt; Klumpfuß beidseits). Hieraus würde sich eine niedrige Fehlbildungsrate von 1,1% ergeben. Auch bei LEV kann es in der Schwangerschaft zu möglicherweise relevanten Änderungen des Serumspiegels kommen, der nach einer kleinen Fallserie von Tomson (19) bis auf 40% der Ausgangskonzentration fallen kann.

TPM

Die Datenlage zum klinischen Fehlbildungsrisiko unter TPM in Monotherapie ist zu schwach, um die Sicherheit dieser Substanz zu beurteilen. Publiziert wurden 70 Schwangerschaften aus dem englischen Register mit insgesamt drei Fehlbildungen entsprechend einer Fehlbildungsrate von 4,8% (8). Die Pharmakokinetik von TPM in der Schwangerschaft ist nicht untersucht.

Empfehlungen der DGfE

1. Fokale Epilepsien

VPA ist für Frauen im gebärfähigen Alter nur als Reservepräparat bei Resistenz gegenüber anderen AED der ersten und zweiten Wahl zu empfehlen. Bei Frauen, die unter VPA anfallsfrei sind, sollte eine Umstellung kritisch geprüft werden.

2. Idiopathisch generalisierte Epilepsien

Ersteinstellung

Die Ersteinstellung auf VPA sollte vermieden werden. VPA sollte nur noch in gut begründeten Ausnahmefällen in der Ersteinstellung eingesetzt werden. Eine solche Ausnahme wäre die klinische Notwendigkeit einer raschen und zuverlässigen Anfallskontrolle bei einer Patientin mit sicherem Empfängnischutz und ausreichendem Verständnis für das Therapierisiko (als Beispiel sei hier eine Patientin genannt, die an einer Epilepsie mit vielen Anfällen während einer kritischen Phase ihrer Ausbildung erkrankt ist und die Ausbildung eine komplette Anfallsfreiheit erfordert, z.B. eine Neuerkrankung bei einer jungen Frau, die sich in einer Ausbildung zur Krankenpflegerin oder Ärztin befindet).

Mit welcher Substanz eine Patientin mit IGE eingestellt wird, hängt auch von den Anfallsformen (LTG eher nicht bei prominenten myoklonischen Anfällen) und anderen Faktoren wie Gewicht, Kognition, Verhütungsmethode sowie psychiatrische Komorbidität ab.

Frauen, die unter VPA anfallsfrei sind

Bei Frauen, die unter VPA anfallsfrei sind und eine Schwangerschaft planen, muss eine sorgfältige Risikoabwägung unter Berücksichtigung der folgenden Gesichtspunkte erfolgen:

- Absetzprognose des Epilepsiesyndroms
- Erforderliche VPA-Dosis
- Psychosoziale Konsequenzen eines Anfallrezidivs
- Dringlichkeit der Schwangerschaftsplanung

Es ergeben sich dann die folgenden Optionen:

1. Fortsetzung der bewährten Medikation unter in Kaufnahme des teratogenen Risikos
2. VPA-Reduktion bis unter 1000mg/die bzw. bis zur Anfallsschwelle (EEG oder klinisch), wobei gelegentliche Myoklonien und Absencen im Einzelfall toleriert werden können (cave Fahrverbot)
3. Umstellung auf LTG: Diese Option bietet sich insbesondere für Patientinnen an, die unter einer niedrigen VPA-Dosis anfallsfrei sind. Bei Frauen mit juveniler myoklonischer Epilepsie, die eine hohe VPA-Dosis benötigen, ist diese Umstellung mit einem hohen Anfallsrisiko assoziiert.
4. Umstellung auf LEV: Bei dieser Option kann mit der Patientin diskutiert werden, ob die konkrete Schwangerschaftsplanung aufgeschoben werden kann, bis mehr Daten vorliegen, die für 2010 erwartet werden. LEV ist in der Monotherapie der IGE allerdings nicht zugelassen, und auch perspektivisch ist diese Zulassung nicht absehbar. Ärzte werden so zu einer Kombinationsbehandlung gezwungen, die allerdings mit einem höheren teratogenen Risiko einhergeht und deshalb nicht empfohlen werden kann. Manche Ärzte behelfen sich in dieser medizinisch

irrationalen Zulassungssituation durch die Verordnung einer Pseudokombination, was streng genommen lediglich den methodischen Offenbarungseid der Zulassungsbehörden reflektiert. Eine Monotherapie mit LEV stellt somit einen Heilversuch dar, der einer sorgfältigen Risikoabwägung bedarf.

5. Umstellung auf TPM: Es gibt keine ausreichenden Daten, die zeigen, dass TPM nicht teratogen wirkt. Grundsätzlich können fehlende Daten nicht als Indikator für eine fehlende Teratogenität interpretiert werden.

Allgemeine Empfehlungen beim Einsatz von VPA

- VPA sollte so niedrig wie möglich dosiert, in einer retardierten Form eingesetzt werden und auf mehrere Tagesdosen verteilt werden. Die Teratogenität von VPA ist tierexperimentell mit Serumkonzentrationsspitzen (14).
- Kombinationen mit VPA (insbesondere LTG plus VPA) sollten bei therapeutischen Alternativen vermieden werden. Auch in der Kombination sollte die VPA-Dosis so niedrig wie möglich sein.
- Frauen, die VPA (oder ein anderes Antiepileptikum) einnehmen und eine Schwangerschaft planen (oder nicht sicher verhüten), sollten eine hochdosierte (4-5 mg tgl) Folsäureprophylaxe einnehmen.
- Frauen, die unter VPA schwanger werden, gelten als Risikoschwangerschaft und sollten in einem entsprechenden Zentrum betreut werden. Es werden Ultraschallfeinuntersuchungen ab der 13. Schwangerschaftswoche empfohlen.
- Frauen, die sich für eine Umstellung entscheiden, sollten auch darüber aufgeklärt werden, dass eine Umstellung u.U. ein Jahr in Anspruch nehmen und häufig sogar länger dauern kann. In der klinischen Praxis passiert es nicht selten, dass Frauen trotz guter Aufklärung in der Umstellungsphase von VPA auf LTG oder einen anderen Wirkstoff schwanger werden und dann einem besonders hohen Fehlbildungsrisiko ausgesetzt sind (die Kombination VPA plus LTG ist mit einer Fehlbildungsrate > 10% assoziiert).

Beratung

Frauen mit Epilepsie sollten früh und regelmäßig über die aktuellen Daten zum Thema Schwangerschaft und zur Teratogenität von Antiepileptika informiert werden. Zur Risikominimierung gehören die langfristige Schwangerschaftsplanung und der Einsatz geeigneter Verhütungsmethoden. Die von der DGfE anerkannten Epilepsieambulanzen und Schwerpunktpraxen sind für die Beratung von Frauen mit Schwangerschaftswunsch kompetent (www.dgfe.info).

EURAP

Schwangerschaften unter AED-Exposition können im internationalen Schwangerschaftsregister EURAP registriert werden (www.eurap.de). Die regelmäßig aktualisierten Informationsbroschüren für Frauen mit Epilepsie können in der Projektzentrale kostenlos angefordert werden. Zwei mal jährlich werden die deutschen und internationalen Interimsberichte veröffentlicht.

Literatur:

1. Adab N (2004). The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75:1575-83.
2. Cunnington M, Tennis P (2005). International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformation in pregnancy, *Neurology* 64:955-60.
3. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F (1984). Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 34:285-94.
4. EURAP Study Group (2006). Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 66:354-60.
5. Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S, Schefold JC, Schmitz B, Dudenhausen JW, Henrich W (2009). Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res*. 85:60-4.
6. GlaxoSmithKline International (2009). LAMOTRIGINE PREGNANCY REGISTRY Interim Report September 1992 – 31; March 2009
7. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassmann L, Wong SL, Wyszynski DF (2008). Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 70:2152-8.
8. Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Morrison PJ, Morrow J, Craig J (2008). UK Epilepsy and Pregnancy Register. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 71:272-6.
9. Kantola-Sorsa E (2007). Neuropsychological outcomes in children of mothers with epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc.*; 13:642-52.
10. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaidis P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR (2007). SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369:1016-26.
11. McVeary Km, Gaillard WD, VanMeter J, Meador KJ (2009). A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine or valproate monotherapy, *Epilepsy Behavior* 16:609-16.
12. Meador KJ (2009). Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 360:1597-605.
13. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J (2006). Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:193-8.
14. Nau H (1985). Teratogenic valproic acid concentrations: infusion by implanted minipumps vs conventional injection regimen in the mouse, *Toxicol Appl Pharmacol*. 80:243-50.

15. Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF (2004). The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75:75-9.
16. Schmitz B, Krämer G, Helmstädter C, Jokeit H, Koch S, Luef G, Schaefer C (2006). Neuropsychological outcome following intrauterine exposure to valproate, *Nervenarzt* 77:901-11.
17. Steinhoff, BJ (2003). Verträglichkeit von Lamotrigin – eine Literaturübersicht. *Z Epileptol* 16:7-18.
18. Thomas SV (2008). Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav*; 13:229-36.
19. Tomson T, Palm R, Källén K, Ben-Menachem E, Söderfeldt B, Danielsson B, Johansson R, Luef G, Ohman I (2007). Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation.. *Epilepsia* 48:1111-6.
20. Vajda F, Solinas C, Graham J, Hitchcock A, Eadie M (2006). The case for lamotrigine monitoring in pregnancy. *J Clin Neurosci*. 13:103-4.
21. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ (2006). Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol*. 13:645-54.
22. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB (2005). Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 64:938-9.