

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Freund,

Vielen Dank für Ihre Anfrage vom 14.05.2024.

Anbei erhalten Sie die Antwort des Pharmakotherapie-Beratungsdienstes der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen auf Ihre Anfrage.

Bitte beachten Sie, dass sich die nachfolgenden Inhalte ausschließlich auf medizinische oder pharmakologische Sachverhalte beziehen, nicht auf leistungsrechtliche Aspekte.

Bei Fragen zur Verordnungsfähigkeit bestimmter Therapien zu Lasten der GKV wenden Sie sich bitte an das Ordnungsmanagement der KVBW, per E-Mail zu erreichen unter verordnungsberatung@kvbawue.de. Dieser Arzneimitteltherapie-Informations- und –Beratungsdienst wird von der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg unterstützt.

Unsere Beratung erfolgt nach bestem Wissen und Gewissen. Bitte beachten Sie, dass die Anwendung der ausgesprochenen Empfehlungen erst nach Ihrer umfassenden Berücksichtigung des einzelfallbezogenen Gesundheitszustands Ihres Patienten von Ihnen vorgenommen werden darf, da Ihnen die Behandlungsverantwortung aus dem Behandlungsvertrag obliegt.

Ihr Patient erhält wegen seiner Epilepsie 150mg Valproat abends. Er möchte gerne mit seiner Partnerin ein Kind bekommen. Er ist besorgt über die mögliche Teratogenität und überlegt seine gut laufende Therapie umzustellen.

Frage: Ist diese niedrige Dosis wirklich ein Problem? Gibt es eine Schwelle?

Wir orientieren uns an den Empfehlungen von Embryotox unter Berücksichtigung des Roten Hand Briefs vom 19.02.2024.

Eine Post-Marketing-Studie auf der Basis skandinavischer Registerdaten untersuchte das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei etwa 2.000 Kindern, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung Valproat eingenommen hatten.

Die Daten zeigten, dass etwa 5 von 100 Kindern von Vätern, die mit Valproat behandelt wurden, eine neurologische Entwicklungsstörung aufwiesen, verglichen mit etwa 3 von 100 Kindern von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden.

Im Rahmen der Studiauswertung ergab sich der Verdacht auf ein erhöhtes Risiko für die Kinder Valproat-exponierter Väter im Vergleich mit Kindern, deren Väter Lamotrigin oder Levetiracetam eingenommen hatten.

Die Studiendaten zu den männlichen Patienten wiesen Limitationen auf, u. a. Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Erkrankungen, für die die Arzneimittel verwendet wurden, und der Dauer der Nachbeobachtung. Der PRAC konnte daher nicht feststellen, ob das in der Studie vermutete vermehrte Auftreten dieser Störungen (5 von 100 Kindern vs. 3 von 100 in der Kontrollgruppe) auf die Einnahme von Valproat zurückzuführen ist. Darüber hinaus war die Studie nicht groß genug, um festzustellen, für welche Arten von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern ein erhöhtes Risiko bestehen könnte. Hier ist auch anzumerken, dass unklar ist, wie lange eine Karenzzeit vor der Empfängnis das Risiko minimiert. In der Studie wurde das Risiko bei Kindern von Männern, die mehr als drei Monate vor der Empfängnis die Valproatbehandlung beendet hatten, nicht untersucht. Unter Vergleichsmedikation wurden ebenfalls neurologische Entwicklungsstörungen, wenn auch seltener, beobachtet.

Dennoch hielt der Ausschuss (PRAC) vorsorgliche Maßnahmen zur Information von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe für gerechtfertigt.

Embryotox geht davon aus, dass bei einem stabil auf Valproat eingestellten männlichen Patienten die Weiterführung der Valproat-Medikation auch bei Kinderwunsch akzeptabel erscheint, wenn die unklare Datenlage in Kauf genommen wird.

Zu ihrer Frage bezüglich der Dosierung: es gibt Daten, dass unter Valproat die Spermienqualität reversibel abnimmt. (Tallon et al. 2021). Eine andere Studie stellt eine dosisabhängige Beziehung her, die Veränderungen zeigten sich ebenfalls als reversibel. (Kose-Olsece 2015) In jedem Fall ist dosisunabhängig ein Einfluss auf die Spermien zu erwarten-inwieweit dieser Aspekt das Risiko für neurologische Spätfolgen bei gezeugten Kindern beeinflusst, bleibt unklar. Informationen zur Dosis von Valproat und einem möglichen Risiko für eine Embryotox liegen nicht vor.

Wir empfehlen den Patienten mit Hilfe des aktuellen Schulungsmaterials „**Informationen für männliche Patienten**“ aufzuklären und falls der Patient das Risiko als untragbar einstuft, einen Wechsel auf Lamotrigin oder Levetiracetam zu erwägen und für mindestens 3 Monate noch zu verhüten nachdem eine Umstellung erfolgte.

Wir hoffen, wir konnten Ihnen weiterhelfen und stehen für Rückfragen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Matthias Schwab
Abteilung Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Tübingen



Diana Schneider
Apothekerin, Akad. Mitarbeiterin

Quelle:

<https://www.embryotox.de/das-institut/aktuelles/details/paternale-valproat-exposition-februar-2024>

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/rhb-valproat.html>

Tallon E, O'Donovan L, Delanty N. Reversible male infertility with valproate use: A review of the literature. *Epilepsy Behav Rep.* 2021 Mar 31;16:100446. doi: 10.1016/j.ebr.2021.100446. PMID: 34027381; PMCID: PMC8127004.

Kose-Ozlece H, Ilık F, Cecen K, Huseyinoglu N, Serim A. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate. *Iran J Neurol.* 2015 Jul 6;14(3):164-7. PMID: 26622982; PMCID: PMC4662690.

Wolfgang Freund <freund@bvdn-bawue.de>
Di 14.05, 20:38PKARZNEIINFO

Sicherheits-Hinweis: Diese E-Mail kam von außerhalb des Universitätsklinikums Tübingen.

Sehr geehrte Damen und Herren,
ein Patient mit Kinderwunsch erhält wegen seiner Epilepsie 150mg Valproat abends
und hat nun wegen der Nachricht über Teratogenität auch bei Behandlung des
Mannes Angst und überlegt, seine gut laufende Therapie umzustellen.
Frage: Ist diese niedrige Dosis wirklich ein Problem? Gibt es eine Schwelle?
Vielen Dank,
Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. Wolfgang Freund
Mitglied im Vorstand BVDN Baden-Württemberg,
BDN Landessprecher Baden-Württemberg
Mitglied im Vorstand BDN

Empfehlungen spiegeln die Einschätzung des Berufsverbandes wieder und ersetzen
nicht eine Beratung oder Vertretung durch einen Juristen.