

**01.12.2025**

**Aktualisierte Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, der Österreichischen Gesellschaft für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga**

**„Einsatz von Valproat bei Männern mit idiopathischer generalisierter Epilepsie“**

Die Datenlage zum Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter zum Zeitpunkt der Zeugung bzw. in den 3 Monaten zuvor Valproat eingenommen haben, ist uneindeutig.

In einer Registerstudie aus Dänemark mit mehr als 1.300 gegenüber Valproat exponierten und mit über 1.200.000 nicht exponierten Kindern zeigte sich nach einem mittleren Nachuntersuchungszeitraum von mehr als 10 Jahren kein signifikanter Unterschied im Auftreten neurologischer Entwicklungsstörungen, einschließlich Autismus-Spektrum-Störungen (Christensen et al. 2024).

Eine weitere Registerstudie aus Dänemark, Norwegen und Schweden mit 5.700 Nachkommen ergab nach statistischer Adjustierung der gepoolten Daten, dass Kinder von Männern, die in den 3 Monaten vor der Zeugung Valproat eingenommen hatten, im Vergleich zu Kindern von Männern unter Lamotrigin oder Levetiracetam eine signifikante Assoziation mit neurologischen Entwicklungsstörungen aufwiesen (Colas et al. 2025). Die Autoren weisen jedoch aufgrund methodischer Limitationen auf eine vorsichtige Interpretation ihrer Studienergebnisse hin.

In beiden Studien war bei einem Teil der Väter eine psychiatrische Erkrankung Indikation für die Einnahme von Valproat bzw. von Lamotrigin und Levetiracetam. In keiner der beiden Studien wurde eine Assoziation zwischen väterlicher Valproat-Einnahme vor der Zeugung und dem Auftreten anatomischer Fehlbildungen bei den Nachkommen gefunden.

Die überlegene Wirksamkeit von Valproat bei idiopathischer generalisierter Epilepsie im Vergleich zu anderen Anfallssuppressiva wurde in den beiden SANAD-Studien gezeigt (Marson et al. 2007, Marson et al. 2021). Eine internationale retrospektive Kohortenstudie zeigte zudem, dass die Umstellung von Valproat auf ein anderes Anfallssuppressivum bei Frauen und Männern mit Epilepsie mit signifikant erhöhten Risiken für Vorstellungen in Rettungswachen, stationäre Krankenhausbehandlungen,

Stürze, Verletzungen, Verbrennungen und neu aufgetretene Depressionen einhergeht (Mbizvo et al. 2024).

Ein gering erhöhtes Risiko für das Auftreten neurologischer Entwicklungsstörungen bei den Kindern durch väterliche Valproat-Einnahme kann derzeit nicht sicher ausgeschlossen werden; die Datenlage ist jedoch uneinheitlich. Dem gegenüber steht die eindeutig überlegene Wirksamkeit von Valproat bei Myoklonien und tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen von idiopathischen generalisierten Epilepsien.

**Als Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, als Österreichische Gesellschaft für Epileptologie und als Schweizerische Epilepsie-Liga empfehlen wir weiterhin - entsprechend der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ - , dass bei Frauen, bei denen eine Konzeption mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden kann, und bei Männern mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und überwiegend Myoklonien und tonisch-klonischen Anfällen Valproat als Mittel der ersten Wahl eingenommen werden sollte (Holtkamp, May, et al. 2023). Im Einzelfall ist abzuwägen, ob Valproat bei einem männlichen Patienten ggf. nicht eingesetzt werden sollte. Bei Frauen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie, bei denen eine Konzeption nicht sicher ausgeschlossen werden kann, sollten aufgrund des teratogenen Risikos von Valproat leitliniengerecht Lamotrigin oder Levetiracetam als Mittel der ersten Wahl verordnet werden.**

In Deutschland, Österreich und der Schweiz gelten unterschiedliche Regeln betreffend Aufklärung und Dokumentation bei Valproat-Einnahme. Aus formalen Gründen verweisen wir dazu auf die Vorgaben der jeweiligen Kontrollbehörden, auch wenn wir diese in dieser Stellungnahme inhaltlich nicht teilen.

#### Literatur

Christensen J, Trabjerg BB, Dreier JW. Valproate use during spermatogenesis and risk to offspring. JAMA Netw Open 2024; 7: e2414709.

Colas S, Longin J, Santos AC, et al. Paternal valproate use and neurodevelopmental disorder and congenital malformation risk in offspring. JAMA Netw Open 2025; 8: e2542581.

Holtkamp M\*, May TW\* (\*geteilte Erstautorenschaft), Berkenfeld R, Bien CG, Coban I, Knake S, Michaelis R, Rémi J, Seeck M, Surges R, Weber Y, et al. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 24.11.2025)

Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1.016-1.026.

Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 1.375-1.386.

Mbizvo GK, Bucci T, Lip GYH, Marson AG. Morbidity and mortality risks associated with valproate withdrawal in young adults with epilepsy. *Brain* 2024; 147(10): 3.426-3.441.