

## Antidepressiva in der Schwangerschaft

### Wie hoch ist das teratogene Risiko?

**Kinder, deren Mütter in der frühen Schwangerschaft mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern behandelt worden waren, zeigten in einer großen dänischen Kohortenstudie ein leicht erhöhtes Risiko für Septumdefekte im Herzen. Dies galt insbesondere für die Einnahme von Sertralin und Citalopram. Das höchste Risiko wurde bei Verschreibungen von mehr als einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer beobachtet.**

Bis zu einem Fünftel der schwangeren Frauen sind von Depressionen während der Schwangerschaft betroffen. Eine medikamentöse Therapie muss deshalb die Gesundheit der Mutter gegen mögliche Risiken für den Fetus abwägen. Bis 2005 wurde in den meisten Studien, die mit selektiven *Serotonin-Wiederaufnahmehemmern* (SSRI) durchgeführt wurden, keine Verbindung mit größeren angeborenen Missbildungen beobachtet. Neuere Untersuchungen sprechen allerdings für ein erhöhtes Risiko für einen Nabelschnurbruch (Omphalocele), eine verfrühte Verknöcherung einer oder mehrerer Schädelnähte (Kraniosynostosis) und insbesondere für *kardiovaskuläre Nebenwirkungen*. Die Ergebnisse zu den verschiedenen auf dem Markt befindlichen SSRI sind widersprüch-

lich. Es gibt jedoch Hinweise, dass vor allem die Einnahme von Paroxetin (z. B. Seroxat®) mit einem erhöhten Risiko für Missbildungen am Herzen einhergeht, aber auch Sertralin (z. B. Zoloft®), Fluoxetin (z. B. Fluxet®) und Citalopram (z. B. Cipramil®) sind in der Diskussion. Mögliche kardiovaskuläre Fehlbildungen waren der Anlass für die amerikanische Food and Drug Administration (FDA), im Dezember 2005 eine Warnung bezüglich der Verschreibung von Paroxetin in der Schwangerschaft herauszugeben, eine generelle Kontraindikation wurde jedoch nicht ausgesprochen.

#### Studienziel und -design

Ziel einer groß angelegten bevölkerungsbasierten Kohortenstudie, durch-

geführt in Dänemark, war es, Zusammenhänge zwischen der Einnahme von bestimmten SSRI in der Schwangerschaft und angeborenen Missbildungen zu untersuchen. Dafür wurden unter anderem Daten aus dem Geburtenregister, landesweite Arzneiverordnungsdaten und Krankenhausregister mit Diagnosen von Müttern und deren Neugeborenen ausgewertet. Das Einnahmefenster von SSRI wurde als Zeitraum von 28 Tagen vor bis zu 112 Tagen nach Beginn der Schwangerschaft definiert. Missbildungen wurden anhand der Eurocat- (European surveillance of congenital anomalies-)Klassifizierung vorgenommen, Fehlbildungen am Herzen wurden zusätzlich in diagnostische Untergruppen kategorisiert.

Die Studienpopulation setzte sich zusammen aus 493 113 Kindern, die zwischen Januar 1996 und Dezember 2003 geboren wurden. Daten zur Nachbeobachtung standen bis Dezember 2005 zur Verfügung.

#### Studienergebnis

Im Studienzeitraum hatten 3 010 schwangere Frauen Rezepte mit einem oder mehreren SSRI eingelöst, 1 370 Mütter taten dies zwei- oder mehrmals. Frauen, die ein SSRI einnahmen waren

Tab. 1. Odds-Ratios (adjustiert an Alter, Jahr der Registrierung, Einkünfte, Familienstand, Rauchen) für Missbildungen nach dem Einlösen von zwei oder mehr Verschreibungen für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) [Pedersen et al.]

Missbildungen bei der Geburt	Zahl der exponierten Kinder (n=493 113)	Fluoxetin (n=348)		Citalopram (n=460)		Paroxetin (n=299)		Sertralin (n=259)		Mehr als ein SSRI (n=193)	
		Kinder [n]	OR (95%-KI)	Kinder [n]	OR (95%-KI)	Kinder [n]	OR (95%-KI)	Kinder [n]	OR (95%-KI)	Kinder [n]	OR (95%-KI)
Kleine Missbildungen	7 373	4	0,62 (0,20–1,93)	7	0,79 (0,33–1,91)	6	1,43 (0,64–3,22)	3	0,76 (0,24–2,37)	4	1,08 (0,34–3,38)
Größere Missbildungen	15 518	11	1,00 (0,53–1,88)	17	1,07 (0,63–1,83)	15	1,41 (0,79–2,51)	12	1,51 (0,84–2,69)	10	1,62 (0,83–3,16)
Missbildungen am Herzen	3 988	2	0,77 (0,19–3,11)	6	1,75 (0,78–3,93)	3	0,88 (0,22–3,55)	5	2,36 (0,97–5,72)	5	3,42 (1,40–8,34)
Septumdefekte im Herzen	2 315	2	1,34 (0,33–5,41)	5	2,52 (1,04–6,10)	1	0,76 (0,11–5,34)	4	3,25 (1,21–8,75)	4	4,70 (1,74–12,7)
Nichtkardiale Missbildungen	11 530	9	1,08 (0,54–2,19)	11	0,83 (0,41–1,67)	12	1,59 (0,85–2,99)	7	1,18 (0,56–2,50)	5	0,95 (0,35–2,57)

im Durchschnitt älter, lebten allein, waren unverheiratet und rauchten.

Die SSRI-Einnahme in der *Frühschwangerschaft* war nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere Missbildungen verbunden (Odds-Ratio 1,21; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,91–1,62). Auch schwere Herzfehler wurden nicht häufiger beobachtet. Signifikant häufiger traten dagegen *Septumdefekte im Herzen* auf (Odds-Ratio 1,99; KI 1,13–3,53).

Das höchste Risiko für Septumdefekte beim Neugeborenen wurden mit *Sertraline* (Odds-Ratio 3,25; KI 1,21–8,75) und für *Citalopram* (Odds-Ratio 2,52; KI 1,04–6,10) gefunden (**Tab. 1**).

Für Paroxetin dagegen wurde ein Odds-Ratio unter 1 ermittelt, was gegen ein erhöhtes Risiko spricht.

Insgesamt gesehen war die Anzahl von Missbildungen infolge der Verschreibung von SSRI in der Frühschwangerschaft nur gering. Bei Verordnung eines einzelnen SSRI entwickelten 0,9 % der exponierten Kinder (12 von 1 370) einen

Septumdefekt, im Vergleich zu 0,5 % (2 315 von 493 113) bei den nicht exponierten Neugeborenen. Somit ergibt sich eine Number needed to harm von 246 Kindern, das ist die Zahl der exponierten Kinder, auf die ein zusätzlicher Septumdefekt kommt.

Anders sah es aus, wenn die Frauen mehrere SSRI gleichzeitig eingenommen hatten. Für diese Gruppe ergab sich ein Odds-Ratio für Septumdefekte von 4,70 (KI 1,74–12,7). 2,1 % der so exponierten Kinder (4 von 193) kamen mit einem Septumdefekt auf die Welt. Hier liegt die Number needed to harm bei 62.

#### Fazit

Die vorliegenden Ergebnisse belegen ein höheres Risiko für Septumdefekte im Herzen bei Neugeborenen, deren Mütter in der frühen Schwangerschaft ein SSRI eingenommen hatten. Besonders ausgeprägt war diese Nebenwirkung nach einer Behandlung

mit mehr als einem SSRI. Andere schwere Missbildungen wurden nicht beobachtet. Auch Septumdefekte sind bei Neugeborenen keine lebensgefährlichen Herzfehler, einige können sogar von selbst ausheilen.

Wie die vorangegangenen retrospektiven Studien zu Paroxetin konnte also auch die in Dänemark durchgeführte Kohortenstudie keine strenge Kausalität nachweisen, die für eine generelle Kontraindikation von SSRI in der Schwangerschaft spricht. Vielmehr wird wie bisher empfohlen, Nutzen und Risiken einer Therapie mit SSRI in der Schwangerschaft sorgfältig gegeneinander abzuwägen.

#### Quelle

Pedersen LH, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b3569.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,  
Holzgerlingen

## Antiepileptika in der Schwangerschaft

### Valproinsäure erhöht Risiko für Intelligenzminderung

**Die In-utero-Exposition gegenüber Valproinsäure führt bei Kindern von Epileptikerinnen signifikant häufiger als andere Antiepileptika zu Intelligenzminderungen. Dies ist das Ergebnis einer Interimsanalyse einer größeren prospektiven Kohortenstudie.**

Seit rund 40 Jahren ist die erhöhte Rate kongenitaler Missbildungen von Kindern epilepsiekranker Mütter bekannt. Ursachen für die erhöhte Missbildungsrate im Vergleich zu Gesunden sind zum einen epileptische Anfälle während der Schwangerschaft, vor allem aber die In-utero-Exposition gegenüber antiepileptisch wirksamen Medikamenten. Besonders gefährdet sind die Feten durch die mütterliche Einnahme von Valproinsäure. Valproinsäure führt doppelt bis vierfach so häufig zu Missbildungen wie andere Antiepileptika, beispielsweise Carbamazepin oder Lamotrigin. Bisher weniger untersucht sind die Ein-

flüsse von während der Schwangerschaft eingenommenen Antiepileptika auf die *kognitive Entwicklung* der Kinder. Auch hier scheint kleineren Humanstudien zufolge ein besonders hohes Risiko von Valproinsäure auszugehen. In einer prospektiven Kohortenstudie wird die kognitive Entwicklung bei Kindern untersucht werden, die während der Schwangerschaft Antiepileptika ausgesetzt waren.

#### Methodik

In die prospektive NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs)-Beobachtungsstudie wur-

den zwischen 1999 und 2004 Frauen mit Epilepsie aufgenommen, die während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin oder Valproinsäure erhielten. Primärer Studienendpunkt sind verschiedene Marker der kognitiven Entwicklung der Kinder im Alter von sechs Jahren. Eine geplante Interimsanalyse untersuchte die Daten der Kinder im Alter von drei Jahren.

#### Ergebnisse

In die Interimsanalyse wurden die Daten von 309 Kindern einbezogen. Im Alter von drei Jahren hatten die Kinder, die in utero Valproinsäure ausgesetzt waren, signifikant niedrigere IQ-Scores als Kinder unter anderen Antiepileptika. Nach Adjustierung auf den mütterlichen IQ, das mütterliche Alter, die applizierte Dosis, Gestationsalter bei Geburt und präkonzeptionelle Folsäure-Einnahme der Mutter betrug der durchschnittliche IQ für Kinder mit Lamotrigin-Exposition 101, für Kinder mit Phenytoin-Exposition 99, für Kinder mit Carbamazepin-Exposition 98 und für Kinder mit