

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

Valproinsäure-Exposition 92. Durchschnittlich war der IQ der Valproinsäure-exponierten

- um 9 Punkte niedriger als bei Lamotrigin-exponierten Kindern (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 3,1–14,6;  $p=0,009$ ),
- um 7 Punkte niedriger als bei Phenytoin-exponierten Kinder (95%-KI 0,2–14,0;  $p=0,04$ ) und
- um 6 Punkte niedriger als bei Carbamazepin-exponierten Kinder (95%-KI 0,6–12,0;  $p=0,04$ ).

Die Assoziation zwischen der Intelligenzminderung und der Valproinsäure-Einnahme war dosisabhängig. Der IQ von Kindern und Müttern war signifikant korreliert in den Gruppen der Lamotrigin-, Carbamazepin- und Phenytoin-exponierten Kinder, nicht aber von Kindern aus der Valproinsäure-Gruppe.

#### Diskussion

Die In-utero-Exposition gegenüber Valproinsäure führt bei den Kindern im Alter von drei Jahren zu einem stärkeren kognitiven Defizit als andere Antiepileptika. Die Ergebnisse der größten prospektiven Studie zum kognitiven

Langzeit-Outcome bei Kindern mit In-utero-Exposition gegenüber Antiepileptika decken sich mit den Ergebnissen von kleineren retrospektiven Untersuchungen.

Trotzdem sollten die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden. Die Studie war nicht randomisiert, weshalb die Wahl des jeweiligen Antiepileptikums mit mütterlichen Prädiktoren assoziiert gewesen sein könnte, die per se eine schlechtere kognitive Entwicklung des Nachwuchses beinhalten. Auch ist die Zahl der gegenüber Valproinsäure exponierten Kinder immer noch sehr klein, so dass weitere Studien ein mögliches Risiko verifizieren müssen.

Wie die Erkenntnisse dieser Interimsanalyse in der Praxis umgesetzt werden sollen, ist immer noch nicht ganz klar. Denn schon vor der Publikation dieser Studie war Valproinsäure wegen der bekannten Missbildungsgefahr nicht das Mittel der ersten Wahl für schwangere Epileptikerinnen. Bei fokalen Epilepsien wird für Schwangere Carbamazepin empfohlen, ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder kognitive Defizite ist für diesen Wirkstoff nicht be-

kannt. Problematisch ist die Wahl des Antiepileptikums bei Schwangeren mit generalisierten Epilepsien, bei denen Valproinsäure oftmals besser wirkt als Lamotrigin oder Topimarat. Möglicherweise ist eine Reduktion der Valproinsäure-Dosis unter 800 mg/Tag ein Weg, die Risiken für das Ungeborene zu minimieren. Valproinsäure-Tagesdosen unter 800 mg sind vermutlich mit einer den übrigen Antiepileptika vergleichbaren Missbildungsrate verbunden. Ideal wäre auf jeden Fall das klärende Gespräch mit der Patientin noch vor der Konzeption und eine eventuelle Umstellung der Medikation. Eine Umstellung der Antiepileptika nach Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests ist immer problematisch und häufig auch vergeblich, da möglicherweise schon eine Schädigung des Feten eingetreten ist.

#### Quellen

Meador KJ, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597–605.

Tomson T. Which drug for pregnant woman with epilepsy? *N Engl J Med* 2009;360:1667–9.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
Hamburg

## Akutbehandlung der Depression

### Mirtazapin und Paroxetin – in Kombination wirksamer als allein

**In einer kleinen 6-wöchigen Doppelblindstudie wurden Patienten mit einer Major Depression mit Paroxetin (20 mg/Tag) oder Mirtazapin (30 mg/Tag) behandelt. Eine dritte Gruppe erhielt von Beginn an eine Kombination beider Antidepressiva. Im Vergleich zu den beiden Monotherapiegruppen kam es in der Kombinationsgruppe zu einer signifikanten Verbesserung der Depressionssymptome. Auch die Remissionsraten waren unter der Kombinationsbehandlung deutlich höher als unter Mirtazapin und Paroxetin allein.**

Gemessen an den Ansprechraten (50–60%) oder Remissionsraten (ca. 35%) in klinischen Akutstudien ist die Wirksamkeit der heutigen Antidepressiva nicht sehr befriedigend. Die Autoren der vorliegenden Studie vermuteten, dass sich Paroxetin und Mirtazapin aufgrund komplementärer pharmakologischer Wirkungsmechanismen bei einer Kombinationsbehandlung in ihrer Wirksamkeit gegenseitig verstärken. Es

war daher das Ziel der Studie, die Wirksamkeit der Kombination von Paroxetin und Mirtazapin zu untersuchen und zu zeigen, dass die Kombinationstherapie besser wirksam ist als die Monotherapie mit beiden Antidepressiva.

Eingeschlossen wurden depressive Patienten mit der Diagnose einer Major Depression (DSM-IV) und einem Score von  $\geq 18$  auf der Hamilton Rating Scale for Depression, 17-Item-Version

(HAMD-17). Insgesamt nahmen 61 Patienten teil (Paroxetin:  $n=19$ , Mirtazapin  $n=21$ , Kombination:  $n=21$ ). Eine Gruppe erhielt 2-mal 10 mg Paroxetin morgens und 2 Plazebos abends, eine weitere Gruppe erhielt 2-mal 15 mg Mirtazapin abends und 2 Plazebos morgens und die dritte Gruppe erhielt 2-mal 10 mg Paroxetin morgens und 2-mal 15 mg Mirtazapin abends. Die Dosierung wurde vier Wochen konstant gehalten. Bei den Nichtrespondern nach Woche 4 wurde die Dosis im Paroxetin-Arm auf 30 mg/Tag und im Mirtazapin-Arm auf 45 mg/Tag gesteigert. Bei den Nichtrespondern unter der Kombination wurde die Dosierung nicht verändert. Beurteilungsinstrumente bei jeder Visite waren HAMD-17, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), klinischer Gesamteindruck, Teil Schweregrad der Erkrankung (CGI-S) und Remissionsrate nach MADRS (Score  $\leq 10$ ). Visiten fanden statt bei Einschluss