

Diplomarbeit

**Psychopharmaka in der Schwangerschaft und in der
Stillzeit**

eingereicht von

Jakob Hofer

Mat.Nr.: 0210767

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Psychiatrie

unter der Anleitung von

Univ.-Doz. Dr. Hans-Bernd Rothenhäusler

Graz, am

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt vor allem Herrn Univ.-Doz. Dr. Hans-Bernd Rothenhäusler, welcher mich während der Vorbereitungen und der Erstellung der Diplomarbeit mit seiner fachlichen Kompetenz unterstützt hat und ohne dem das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zusammenfassung

Das Bestreben dieser Diplomarbeit besteht vordergründig in der wissenschaftlichen Auseinandersetzung ausgewählter Studien, die das Verhältnis jener, in dieser Arbeit vorkommenden Psychopharmaka und den, bei bestehender Teratogenität der jeweiligen Substanzklasse dazugehörenden Auswirkungen auf den Organismus des Ungeborenen einer genaueren Betrachtung unterziehen.

Im Falle tricyklischer Antidepressiva erscheint eine erhöhte Rate perinataler Komplikationen als wahrscheinlich, eine signifikante Teratogenität ist jedoch voraussichtlich nicht gegeben. Die Substanzklasse der SSRI birgt, abgesehen von Paroxetin, welches nach Angaben von Studien mit einem möglicherweise erhöhten teratogenen Potential einhergeht, keine erhöhte Tendenz bezüglich der Ausbildung kongenitaler Malformationen. Ein erhöhtes Risikopotential von Paroxetin konnte jedoch in fünf von sechs Studien belegt werden. Für die Gruppe der SNRI und NRI konnte in einer Studie eine erhöhte Rate an perinatalen Komplikationen und eine erhöhte Rate an Fehlgeburten entdeckt werden, die restlichen Studien konnten keine Auffälligkeiten verzeichnen. Bupropion zeigte in einer von drei Studien ein erhöhtes Vorkommen von Fehlgeburten, sonst wurden keine Auffälligkeiten ersichtlich. Hinsichtlich der Medikation von Antipsychotika in der Schwangerschaft wurden in allen vier näher observierten Studien eindeutige Belege für eine gesteigerte Häufigkeit perinataler Komplikationen erkennbar, eine erhöhte Prävalenz kongenitaler Malformationen konnte jedoch nicht ermittelt werden. Die Risikoeinschätzung des Phasenprophylaktikums Lithium wurde in den letzten Jahrzehnten aufgrund diverser neuer Studien überworfen und wird nun im Vergleich zu früher als weniger bedrohlich eingestuft. Eine Polytherapieexposition von AED ist mit großer Wahrscheinlichkeit mit einer erhöhten Bedrohung für die Schwangerschaft hinsichtlich kongenitaler Anomalien behaftet. Auch von der Verabreichung von Valproinsäure, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Lamotrigin in der Schwangerschaft sollte aufgrund der bestehenden und zum Teil auch ungenügenden Datenlage Abstand genommen bzw. auf einen ausreichenden Informationsstand abgewartet werden. Für die Wirkstoffe Gabapentin, Levetiracetam, Topiramaten, Oxcarbazepin oder Zonisamid reichen, meines Erachtens nach die aktuellen Studien für eine endgültige Bemessung nicht aus.

Abstract

The main purpose of this diploma thesis is based on the exploration of selected studies concerning the relationship of psychotropic drugs and their impact on the unborn by prescription during pregnancy.

Tricyclic antidepressants seem to be associated with an increased rate of perinatal complications, although the significance of this rise is not likely to be given. Apart from paroxetine and sertraline, whose teratogenicity appears to be proven, according to the mentioned studies, SSRI have not been indicated of containing a teratogenic potential. Five out of six studies confirmed an explicit increased risk by taking paroxetine during pregnancy. Regarding the class of SNRI and NRI, one study implied an increased risk of congenital complications and spontaneous abortions, yet the remaining studies could not register any other abnormalities. A precise observation of bupropion showed an elevated commonness of spontaneous abortions in one out of three studies, however no other irregularity could be verified. Clear evidence of an increased rate of perinatal complications concerning the medication of antipsychotics during pregnancy could be notified by analyzing all of the four chosen studies, whereas the prevalence of congenital malformations did not change significantly. The risk assessment of the mood stabilizing drug lithium comes along with numerous alterations due to the release of different studies over the past thirty years and now the extent of its harmful influence on pregnancy seems not to be given as presumed in the past decades.

The exposition of a polytherapy of antiepileptic drugs throughout gestation is in all likelihood linked with an increased danger of congenital anomalies. The medication of valproic acid, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and lamotrigine in context of a monotherapy in pregnancy cannot be recommended uncritical because of missing current studies investigating this topic. Concerning the substances gabapentin, levetiracetam, topiramate, oxcarbazepine or zonisamide, the final estimation of their risk potentials is not possible due to the lack of serious studies, which explore these drugs.

Glossar und Abkürzungen

AD	Antidepressiva
AED	Antiepileptic drug
CBZ	Carbamazepin
DSA	Duale Serotonerge Antidepressiva
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GABA	Gamma-Aminobutyric acid
GBP	Gabapentin
HT	Hydroxytryptamin
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
MAO	Monoaminoxidase
NARI	Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren
NaSSA	Noradrenalin und Serotonin spezifische Antidepressiva
NDR1	Dual wirksame Noradrenalin Dopamin Reuptake Inhibitoren
OR	Odds Ratio
OXC	Oxcarbazepin
PB	Phenobarbital
PHT	Phenytoin
RDS	Respiratory Distress Syndrom
RIMA	Reversible Inhibitoren der Monoaminoxidase-A
SCN	Special care nurseries
SNRI	Serotonin und Noradrenalin Reuptake Inhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
TCA	Tricyklische Antidepressiva
TPM	Topiramat
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VPA	Valproic acid
ZNS	Zonisamid
ZNS	Zentralnervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Studien über Antidepressiva der ersten Generation.....	22
Tabelle 2:	Studien über Selektive Serotonin Inhibitoren.....	31, 32
Tabelle 3:	Studien über Antidepressiva der zweiten Generation, Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus und SNRIs.....	36
Tabelle 4:	Studien über Noradrenalin Dopamin Reuptake Inhibitoren.....	40
Tabelle 5:	Studien über Antipsychotika.....	46, 47
Tabelle 6:	Studien über Lithium.....	51, 52

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Historie	1
1.2	Schwangerschaftsverlauf	3
1.2.1	Erstes Trimenon (1. – 12. Schwangerschaftswoche)	3
1.2.2	Zweites Trimenon und drittes Trimenon	3
1.3	Plazentaschranke	4
1.4	Laktation/Stillen	5
1.5	Psychopharmaka	5
1.5.1	Antidepressiva	6
1.5.1.1	Antidepressiva der ersten Generation	6
1.5.1.2	Antidepressiva der zweiten Generation	7
1.5.1.3	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI)	7
1.5.1.4	Selektive reversible Hemmstoffe der Monoaminoxidase-A / RIMA	8
1.5.1.5	Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus	9
1.5.1.6	Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (NARI)	10
1.5.1.7	Dual wirksamer Noradrenalin Dopamin Reuptake Inhibitor (NDRI)	10
1.5.2	Antipsychotika (Neuroleptika)	10
1.5.2.1	Typische Antipsychotika	11
1.5.2.2	Atypische Antipsychotika	13
1.5.3	Stimmungstabilisierer / Phasenprophylaktika und Antikonvulsiva	13
2	MATERIAL UND METHODEN	16

3	ERGEBNISSE UND RESULTATE.....	17
3.1	Studien über Antidepressiva der ersten Generation	17
3.2	Studien über Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren.....	23
3.3	Studien über Antidepressiva der zweiten Generation, Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus und SNRIs	33
3.4	Studien über Noradrenalin Dopamin Reuptake Inhibitoren	37
3.5	Studien über Antipsychotika.....	41
3.6	Studien über Phasenprophylaktika und Antikonvulsiva	48
4	DISKUSSION	58
5	LITERATURVERZEICHNIS	64
	<i>LEBENS LAUF</i>.....	71

1 Einleitung

Das zentrale Anliegen dieser Diplomarbeit ist es, das Verhältnis von Psychopharmaka in der Schwangerschaft und Stillzeit anhand ausgewählter Publikationen zu veranschaulichen und einen Überblick zu verschaffen, inwiefern verschiedene Substanzklassen die Entwicklung des Embryos bzw. Föten beeinträchtigen als auch mit welchen Folgen beim Gebrauch der betreffenden Pharmaka in der Stillzeit gerechnet werden müssen.

Dabei wird der Verlauf der Schwangerschaft zunächst in seinen Grundzügen mit den für die auftretenden pathophysiologischen Auswirkungen der Psychopharmaka bedeutenden einzelnen Trimenen erläutert und auch die Relevanz und die physiologischen Charakteristika der Plazentaschranke inklusive dem Vorgang des Stillens bzw. der Laktation erörtert.

Um ein profunderes Verständnis für die Beziehung der einzelnen Substanzklassen zu den einzelnen Stadien einer Schwangerschaft und auch um Erkenntnisse bezüglich etwaiger Korrelationen zwischen den Substanzklassen und ihren Auswirkungen verglichen mit Auswirkungen anderer Substanzklassen zu erlangen, ist es nötig die betreffenden Psychopharmaka hinsichtlich ihrer Pharmakodynamik, den Nebenwirkungen und evtl. auch den Wechselwirkungen einer genaueren Betrachtung zu unterziehen.

Diese hier vorgenommene Literaturübersichtsarbeit soll, unter Einbeziehung der aktuellsten erhältlichen Studien dieser vor allem klinisch sehr relevanten Thematik einen Überblick über den derzeitigen Stand der Wissenschaft vermitteln.

1.1 Historie

Informationen des folgenden Absatzes wurden der Webpräsenz von „www.contergan.de“ entnommen.

Zu den bedeutungsvollsten und dramatischsten Ereignissen bezüglich der Anwendung von Psychopharmaka in der Schwangerschaft und auch als Hinweis

für eine gewissenhafte Handhabung und einer erforderlichen Sensibilität im Umgang mit diesen, zählen vor allem die durch das Schlaf- und Beruhigungsmittel „Contergan“ induzierten Kindesmißbildungen.

Die Einnahme des Wirkstoffs Thalidomid, welches 1957 unter dem Handelsnamen „Contergan“ auf den Markt erhältlich wurde, führte bei Neugeborenen zu schweren Missbildungen im Bereich der Extremitäten, wobei zum Teil ganze Knochen fehlten, als auch zu Malformationen der inneren Organe.

Infolgedessen wurde in den darauffolgenden Jahren, unter zeitlicher Rückführung der Einnahme von „Contergan“ in der Schwangerschaft das klinische Gesamtbild der Teratogenität, einer Kombination aus Fehlbildungen der inneren Organe und der Extremitäten, vor allem der Arme ersichtlich.

Erst 1961 wurde, aufgrund des medialen und öffentlichen Drucks der weitere Vertrieb von „Contergan“ unterbunden.

1.2 Schwangerschaftsverlauf

Die Teratogenität von Psychopharmaka und von Pharmaka im Allgemeinen wird durch das Auftreten diverser Komplikationen bzw. Missbildungen in den drei jeweiligen Trimenen der Schwangerschaft zur Darstellung gebracht.

Diese Aufteilung erlaubt nähere Rückschlüsse über gehäuftes Auftreten in den einzelnen Schwangerschaftsphasen und über Korrelationen zwischen den diversen Wirkstoffgruppen, weshalb eine kurze Erläuterung der drei Trimenen unumgänglich ist.

1.2.1 Erstes Trimenon (1. – 12. Schwangerschaftswoche)

Der Befruchtung der Eizelle und der Bildung der Zygote folgen weitere Prozesse der Embryogenese durch rasante Teilungsschritte, als Furchungen bezeichnet und der Entstehung neuer Zellen, der sogenannten Blastomeren. Dieser Teilungsschritte folgen eine Vergrößerung des Zytoplasmas und des Gesamtumfangs der Zellen bis zum Übergehen der Zygote in das Morulastadium, dessen Erscheinung mit den prägnanten Einfurchungen dem einer Maulbeere entspricht. Es beginnt eine Differenzierung innerhalb dieses Zellkonglomerats in eine äußere (Trophoblast) und innere Zellmasse (Embryoblast) und der Übergang der Morula in die Blastozyste. Mit Beendigung der 1. Entwicklungswoche teilt sich der Trophoblast in den Zytotrophoblast und Synzythiotrophoblast und die Einnistung der Blastozyste in den Uterus beginnt. Der Embryoblast entwickelt sich in der 2. Woche in den Hypoblast und den Epiblast, welcher sich in der 3. Ausbildungswoche in die 3 Keimblätter differenziert (Ektoderm, Mesoderm, Endoderm) und es kommt zur Entstehung der Körpergrundgestalt (Gastrulation). In der sogenannten Embryonalperiode (4.-8. Entwicklungswoche) bilden sich durch das gegenseitige Einwirken der drei Keimblätter die Grundformen der Organe und es manifestieren sich die ersten Wesenszüge einer embryonalen Körpergrundgestalt.

1.2.2 Zweites Trimenon und drittes Trimenon

Das zweite und dritte Trimenon ist gekennzeichnet durch das bereits zu Beginn der Foetalperiode ansteigende starke Wachstum des Körpers mit zunehmender

Reifung der Organe und dem entsprechenden Längenwachstum mit der stetigen Zunahme an Gewicht. Es findet die histologische Reifung der einzelnen Organsysteme statt, deren detaillierte Ausführung in dieser Arbeit zu weit führen würde. Wichtige klinische Vorkommnisse betreffen die ersten von der Mutter wahrgenommenen Oszillationen des Kindes im 5. Schwangerschaftsmonat, das Erlangen der 22. Schwangerschaftswoche als Schwelle zum Erreichen der theoretischen Überlebensfähigkeit im Falle einer drohenden Frühgeburt und die zielgerichteten Rotationen des Foetus ca. vier Wochen vor der Schwangerschaft in Richtung des Geburtskanals.

1.3 Plazentaschranke

Die Aufgaben der Plazenta bestehen in erster Linie in der Hormonproduktion wie zum Beispiel der Produktion von humanem Choriongonadotropin, einem Austausch und Transport von Gasen und Nährstoffen sowie einer metabolischen Funktion wie der Synthese von Cholesterin, Glykogen, Fettsäuren, um den Embryo bzw. Fetus in eine positive Energiebilanz zu bringen [1].

Die Plazentarschranke besteht aus fetalem Gewebe und trennt das mütterliche vom fetalem Blut. Bis zur ca. 20. Woche besteht die Plazenta aus dem Synzytium des Trophoblasten (Synzytiotrophoblast), dem Zytotrophoblasten, dem Bindegewebe in den Zotten, als auch dem fetalen Kapillarendothel. Die subsynzytiale zweite Schicht, der Zytotrophoblast dient der Regeneration des Synzytiums und verschwindet zum größten Teil nach der 20. Schwangerschaftswoche, wobei sich die Plazentaschranke auf drei Schichten reduziert. In gewissen Arealen der Plazenta lässt sich zwischen dem fetalen Kapillarendothel und dem Synzytium nur mehr eine gemeinsame Basalmembran finden und es kommt zur Bildung einer synzytiokapillären Plazentarmembran [1].

Der Stofftransport durch die Plazentarschranke erfolgt durch vier verschiedene Funktionsmechanismen, dazu zählen die einfache Diffusion, der durch Carrier erleichterte passive Transport, carriervermittelter aktiver Transport und die Endozytose. Der durch Carrier erleichterte Transport dient vor allem der Beförderung von unter anderem Glukose, Laktat oder auch der oxidierten Form des Vitamin C, Dehydroascorbinsäure. Die Endocytose ist für den Eisen-,

Aminosäuren- und Proteintransport und der Aufnahme von maternalen Immunglobulin G verantwortlich [2].

Der Großteil der Pharmaka überquert die Plazentaschranke mittels der einfachen Diffusion, mit Ausnahme von Substanzen mit aminosäureähnlicher Struktur, welche den Weg des aktiven Transports beschreiten, wobei zu vermerken ist, dass der Begriff der „Plazentaschranke“ bei genauerer Betrachtung nicht zulässig ist, da nachweislich nur wenige Substanzen zu existieren scheinen denen keine messbaren Konzentrationen im Fetus zugrunde liegen. Zu diesen Substanzen gehören u. a. Heparin als auch exogene Noxen wie zum Beispiel Bakterien [1]. Die Menge, der die Plazenta erreichenden Pharmaka und deren Metaboliten wird letztendlich auch vom mütterlichen Blutspiegel als auch vom Blutfluss durch die Plazenta beeinträchtigt.

1.4 Laktation/Stillen

Der Prozess der Laktation setzt bereits während der Schwangerschaft ein, wobei anhaltend hohe Konzentrationen der weiblichen Geschlechtshormone wie Östrogen, Progesteron, Humanes Plazentalaktogen als auch Prolaktin die Milchproduktion initiieren als auch beschleunigen. Nach dem Wegfall der plazentaren Hormone beginnt die Milchsekretion bzw. das sogenannte „Einschießen der Milch“ unter Begünstigung des hypophysären Hormons Prolactin und es kommt nach der Sekretion der sogenannte Vormilch (Kolostrum) am 3. bis 5. postpartalen Tag zur Produktion der eigentlichen Muttermilch.

Die Einnahme von Medikamenten darf nur unter streng kontrollierten Bedingungen erfolgen, da die meisten Pharmaka in sehr unterschiedlichem Ausmaß in die Muttermilch übergehen und manche, wie zum Beispiel Tetrazykline, Aminoglykosidantibiotika, Zytostatika oder auch Kumarine bei Verabreichung zu schweren Missbildungen bzw. Komplikationen führen [3].

1.5 Psychopharmaka

Das folgende Kapitel befasst sich, wie bereits in der Einleitung erwähnt mit den

pharmakologischen Grundprinzipien der jeweiligen Wirkstoffklassen und sollte einen kurzen Überblick über die im dritten Punkt besprochenen Pharmaka geben, um ein grundlegendes Verständnis der Wirkweise zu erlangen.

1.5.1 Antidepressiva

1.5.1.1 Antidepressiva der ersten Generation

In der Gruppe der Antidepressiva der ersten Generation, auch als klassische Antidepressiva bekannt, stellt, neben den nichtselektiven Hemmstoffen der Monoaminoxidase (MAO-Inhibitoren), welche in unserer Gesundheitsversorgung keine Verwendung finden, die Wirkstoffklasse der tricyclischen Antidepressiva die größte Bedeutung dar.

Zu den Leitsubstanzen dieser Pharmaka zählen Imipramin, Desipramin und Amitryptilin, deren gemeinsames Wirkprinzip auf einer Hemmung der neuronalen Rückaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aber auch einer Blockierung von Rezeptoren im Zentralnervensystem und auch in der Peripherie basiert, wodurch aus dieser Kombination von unterschiedlichen biochemischen Vorgängen ein sehr variables Erscheinungsbild von Nebenwirkungen resultiert [4].

Als bedeutend hinsichtlich der Zuordnung der tricyclischen Antidepressiva bezüglich ihrer Hauptwirkung, gilt das sogenannte *Dreikomponentenschema nach P. Kielholz*. [5]. In dieser Einteilung wird unterschieden zwischen

- dem Antidepressivum vom Amitryptilintyp: depressionslösend und psychomotorisch dämpfend;
- dem Antidepressivum vom Imipramintyp: depressionslösend und psychomotorisch neutral;
- dem Antidepressivum vom Desipramintyp; depressionslösend und psychomotorisch antriebssteigernd;

Akute Nebenwirkungen bei Verabreichung von tricyclischen Antidepressiva resultieren durch Störungen in der vegetativen Funktion des Metabolismus, wobei die Blockade von alpa-Rezeptoren und muskarinischen Acetylcholinrezeptoren im

Vordergrund stehen. Dazu zählen unter anderem die orthostatische Hypotension, Tachykardie, Änderung im Elektrokardiogramm (Abflachung der T-Welle), Trockenheit der Mund und Nasenschleimhaut und Blasenentleerungsstörungen, bei längerer Anwendung Obstipation, Miktionsstörungen, Sehstörungen, delirante Syndrome oder auch Tremor [4].

1.5.1.2 Antidepressiva der zweiten Generation

In diese Kategorie fallen modifizierte tricyclische Antidepressiva und deren bekanntester Vertreter Amitryptilinoxid, tetrazyklische Antidepressiva, zu denen Mianserin und Maprotilin zählen und anders aufgebaute Antidepressiva, wie zum Beispiel Viloxazin.

Im Falle von Mianserin erfolgt durch eine präsynaptische alpha2-Rezeptorblockade eine Konzentrationserhöhung von Noradrenalin bzw. Serotonin im synaptischen Spalt .

Die selbige Konzentrationserhöhung von Neurotransmitter entsteht bei der Einnahme von Maprotilin, dessen Wirkungsweise auf einer nichtselektiven Noradrenalinaufnahmehemmung basiert.

Als häufigste Nebenwirkungen von Mianserin ergeben sich, die Möglichkeit einer Granulozytopenie, wodurch sich die Notwendigkeit einer wöchentlichen Blutbildkontrolle stellt, als auch die Gefahr von Gewichts- und Appetitzunahme.

Die Gefahr bei einer Verabreichung von Maprotilin besteht in tricyclischen Antidepressiva ähnlichen Nebenwirkungen wie anticholinerge Begleiteffekte, vor allem chinidinähnliche Effekte (QTc-Zeit-Verlängerung) aber auch in einem hohen prokonvulsiven Risiko, infolgedessen die Einnahme bei kardiovaskulären Erkrankungen eine relative Kontraindikation darstellt [5].

1.5.1.3 Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI)

Zu den Leitsubstanzen dieser Psychopharmaka zählen Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Citalopram, Sertralin oder auch Escitalopram.

An den Nervenendigungen im Bereich der Synapse kommt es durch einer Hemmung der Rückaufnahme von Serotonin zu einer damit einhergehenden Konzentrationserhöhung dieses Neurotransmitters im synaptischen Spalt.

Fluoxetin unterscheidet sich bedeutsam bezüglich seines Nebenwirkungsspektrums von den tri- und tetrazyklischen Thymoleptika, durch die nicht vorhandene Korrelation zu alpha- und Muscarin Rezeptoren [4].

Die Einnahme von Fluoxetin geht jedoch oft einher mit gastrointestinalen Beschwerden wie Nausea, Appetitlosigkeit, sexuellen Funktionsstörungen wie einer erektilen Dysfunktion oder Kopfschmerz. Im Vergleich zu Thymoleptika der ersten und zweiten Generation ist es aber erwiesen, dass das Spektrum an Nebenwirkungen von SSRI nicht über die Bandbreite der herkömmlichen Antidepressiva verfügt und die Verträglichkeit über jenen zu stellen ist [5].

Eine erwähnenswerte Problematik im Zusammenhang mit der Einnahme von SSRI besteht in der Gefahr in der Entwicklung eines sogenannten Serotonin Syndroms bei einer gleichzeitig kombinierten Einnahme von Mao-Hemmstoffen (Moclobemid) [4].

1.5.1.4 Selektive reversible Hemmstoffe der Monoaminoxidase-A / RIMA

Der Wirkstoff dieser Substanzklasse, Moclobemid beschränkt sich auf die alleinige Hemmung der Monoaminoxidase-A, einem Enzym, vorwiegend im ZNS lokalisiert, dessen Aufgabe im Abbau von Serotonin und Noradrenalin besteht.

Als unerlässlich zu berücksichtigen gilt, der bei Inhibition von Mao-A oder Mao-B vorherrschende Anstieg des Stoffwechselprodukts Tyramin bei dem es durch Kontraktion der glatten Muskulatur in den Blutgefäßen mit einem Anstieg des Blutdrucks zu erwarten ist.

Eine folgende Einnahme tyraminhaltiger Speisen wie Sauerkraut, gealtertes Fleisch, reifer Käse usw. ist mit hypertonen Blutdruckkrisen assoziiert bzw. es konnte in der Vergangenheit bereits eine Korrelation mit der Verabreichung von Mao-Hemmern und letalen Blutdruckkrisen hergestellt werden [5].

1.5.1.5 Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus

Diese Gruppe von Thymoleptika inkludieren das Noradrenalin und Serotonin spezifische Antidepressivum (NaSSA) Mirtazapin, die dualen serotonergen Antidepressiva (DSA) Trazodon und Nefazodon und die Serotonin und Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (SNRI) Venlafaxin, Milnaciprin und Duloxetin.

Mirtazapin blockiert ähnlich wie Mianserin präsynaptische alpha-2 Rezeptoren und inhibiert serotonerge Autorezeptoren wodurch eine Konzentrationserhöhung von Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt resultiert.

Als unerwünschte Begleiteffekte treten Gewichtszunahme und weiße Blutbildveränderungen, in Einzelfällen auch Arthralgien auf bzw. ist die Kombination mit Hemmern der Monoaminoxidase und anderen potenten serotonergen Substanzen aufgrund des bestehenden Risikos einer Leukopenieentwicklung kontraindiziert [5].

Die dualen serotonergen Antidepressiva (DSA) Trazodon und Nefazodon blockieren, neben der selektiven Wirkung als Serotonin Wiederaufnahmehemmer ein breites Spektrum an Rezeptoren, wie 5-HT₂-Rezeptoren, alpha₁- sowie alpha₂-Rezeptoren [6]. Als eine der häufigeren Nebenwirkungen bei der Anwendung von Trazodon wurde das Auftreten von Priapismus, einer Dauererektion des Penis beschrieben, welche einen urologischen Notfall darstellt, da sie zu einer erektilen Dysfunktion führt. Gelegentlich bewirkt Trazodon eine orthostatische Hypotension, infolgedessen der frische Myokardinfarkt eine Kontraindikation darstellt.

Zur Klasse der Noradrenalin und Serotonin Reuptake Inhibitoren (SNRI) gehören Venlafaxin, Milnacipran und Duloxetin.

Venlafaxin hemmt neben der Serotonin auch die Noradrenalin Wiederaufnahme und Duloxetin ist ebenfalls ein Hemmstoff der Serotonin und Noradrenalin Rückaufnahme wie auch Milnacipran. Die Medikation von SNRI verursacht in der Regel SSRI ähnliche Nebenwirkungen, Duloxetin und Milnacipran verursachen häufig Schwitzen, wobei bei einer Einnahme von Venlafaxin eine erhöhte Neigung zu Übelkeit besteht und eine Medikation von 200 mg pro Tag zu hypertensiven Krisen führen kann, weshalb die Anwendung bei Hypertonie kontraindiziert ist [5].

1.5.1.6 Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (NARI)

Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (NARI) wie Reboxetin basieren auf einer Hemmung der Rückaufnahme von Noradrenalin und können begleitend Beschwerden wie Schwitzen, Schwindel oder auch Schlaflosigkeit auslösen bzw. sind bei Glaukom, Harnretention oder diversen kardiovaskulären Erkrankungen kontraindiziert [5].

1.5.1.7 Dual wirksamer Noradrenalin Dopamin Reuptake Inhibitor (NDRI)

Anfänglich zum Gebrauch als Antidepressivum verwendet, entwickelte sich Bupropion, auch unter dem Namen Wellbutrin bekannt, zur Leitsubstanz in der medikamentösen Therapie der Raucherentwöhnung. Der Wirkstoff dieses dual wirksamen Wiederaufnahmehemmer reduziert die Rücknahme von Noradrenalin und Dopamin in die Synapse [6].

1.5.2 Antipsychotika (Neuroleptika)

Die Substanzklasse Antipsychotika, früher auch als Neuroleptika bekannt bezeichnet eine Arzneiform mit einem antipsychotischem Wirkspektrum und wurde 1952 erstmals auf dem Markt erhältlich.

Ziel einer Antipsychotikatherapie ist in erster Linie die Behandlung einer endogenen Psychose bzw. der Schizophrenie durch die nervendämpfende Wirkung im ZNS mit Bewusstseinsbeeinträchtigung, einer affektiven Indifferenz verbunden mit einer anxiolytischen Komponente [4].

Antipsychotika werden aber auch zum Teil für andere Therapieziele verabreicht, wie für Schlafstörungen, Angstzuständen, depressiven Zustandsbildern, chronischen Schmerzen und unter Umständen sogar zur Behandlung nichtpsychiatrischer Erkrankungen, wie bei Übelkeit und Erbrechen, zur Narkoseprämedikation, beim Morbus Menière, bei Dyskinesien und Bewegungsanomalien, juckenden Dermatosen oder zur Neuroleptanalgesie [5].

Eine erste grobe Differenzierung erfährt diese Arzneimittelgruppe durch die Aufteilung in typische und atypische Antipsychotika.

1.5.2.1 Typische Antipsychotika

Die Gruppe der typischen Antipsychotika, auch Typika genannt inkludieren Phenothiazine, Thioxanthere, Butyrophenone, Diphenylbutylpiperidine und substituierte Benzamide.

Typische Neuroleptika werden aber auch bezüglich ihrer antipsychotischen Wirkungsstärke, ihren extrapyramidalen Nebenwirkungen und ihrer sedierenden Wirkung in hochpotente, mittelpotente und niedrigpotente Antipsychotika aufgegliedert.

Bedeutend für das Verständnis der Typika hinsichtlich ihrer Pharmakodynamik und ihren Auswirkungen ist die Annahme, dass hochpotente Typika die D2-artigen Dopamin Rezeptoren in den mesokortikalen, nigrostriatalen und tuberoinfundibulären Gebieten ebenfalls hemmen und damit die Negativsymptomatik kaum positiv beeinflussen und zusätzlich pharmakogene Depressionen und extrapyramidale Begleitwirkungen als auch Prolaktinerhöhungen hervorrufen [4].

Die Gruppe der Phenothiazine enthält mit dem Wirkstoff Chlorpromazin zugleich den bedeutendsten, da Chlorpromazin als erster Wirkstoff über eine neuroleptische Potenz verfügte. Chlorpromazin ist jedoch gegenwärtlich nicht mehr im Handel erhältlich, da die antipsychotische Wirkung, vor allem in Bezug nehmend auf die Negativsymptomatik eine im Vergleich zu anderen Arzneien eher untergeordnete Rolle spielt.

Die Chlorpromazin Analoga Levomepromazin und Triflupromazin unterscheiden sich von der Leitsubstanz nur durch geringe biochemische Strukturänderungen, jedoch besitzt Triflupromazin eine stärkere Wirkqualität. Thioridazin oder auch das zu den Thioxanthenen zählende Chlorprothixen charakterisieren sich ebenfalls nur durch einen unwesentlich veränderten biochemischen Aufbau, jedoch durch einem etwas variableren Wirkspektrum bei einer unveränderten Wirkstärke [4].

Ebenfalls zu den Phenothiazinen assoziierte Neuroleptika gehören Piperazin-substituierte Phenathiazin-Derivate, dazu zählen Perazin, Perphenazin als auch Fluphenazin, welche als stärker antipsychotisch als auch als stärker antiemetisch wie Chlorpromazin gelten.

Butyrophenone und deren wichtigste Vertreter Haldol, Pipamperon oder Melperon bezeichnen eine Wirkstoffgruppe mit einer prinzipiell, von gewissen Abweichungen abgesehen sehr ähnlichen Pharmakodynamik wie von Phenothiazin Verwandten bzw. Chlopromazin Analoga. Aufgrund einer sehr hohen Affinität zu Dopamin Rezeptoren und einer eher gering ausfallenden Neigung zu muscarinergen bzw. serotonergen Rezeptoren besteht einerseits eine erhöhte Tendenz zur Auslösung einer extrapyramidalen Symptomatik bzw. andererseits eine verminderte zu vegetativen Begleiteffekten [4].

Analog zu Phenothiazinen existieren auch bei Butyrophenonen sogenannte Butyrophenon-Derivate, auch als Diphenylbutylpiperidine bekannt, diese inkludieren die Wirkstoffe Fluspirilen und Pimozid und wurden ebenfalls nur durch geringe biochemische Abweichungen entworfen.

Ein beutender Aspekt, der im Vergleich zu atypischen Antipsychotika einer genaueren Betrachtung unterzogen werden muss, besteht im Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen im Bereich der Extrapyramidalmotorik.

Erklärt wird dies durch einem sich über längere Zeit anwachsenden Missverhältnis in der dopaminergen Steuerung des Striatum ausgehend von der Substantia nigra, wobei in Folge dem Morbus Parkinson ähnliche Symptome beim Patienten in Erscheinung treten können. Dieses Syndrom ist grundsätzlich bei einer Beendigung der Medikation reversibel, jedoch manifestiert es sich gelegentlich, vor allem bei älteren Patienten zu einem irreversiblen Dauerzustand.

Als spezielle Form der Basalganglien Störung tritt zusätzlich das dyskinetische Syndrom in Erscheinung, welches zeitlich in eine Früh- und Spätdyskinesie eingegliedert werden kann, abzugrenzen von der Akathisie, einem anderen Kennzeichen der extrapyramidalen Schädigung [4].

Bei einer Behandlung mit hochpotenten Typika, in äußerst seltenen Fällen auch bei atypischen Antipsychotika, kann es unter gewissen Voraussetzungen zur Auslösung eines malignen neuroleptischen Syndroms kommen, bei welchem die

Letalitätsrate in der Literatur falls unbehandelt mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 bis 20 Prozent angegeben wird [5].

1.5.2.2 Atypische Antipsychotika

Die Leitsubstanz der atypischen Antipsychotika Clozapin, zu den Dibenzodiazepinen gehörend, veränderte bei seiner Einführung die Therapie der Schizophrenie nachhaltig, da bei Verabreichung die extrapyramidalen Begleiteffekte auf ein geringes Maß reduziert wurden und auch die Negativsymptomatik, welche durch die althergebrachten Typika nicht wirklich zu beeinflussen waren, deutlich gebessert werden konnte.

Die Ursache für die unterschiedlichen Wirkungsweisen liegt in dem verändertem antagonistischen Verhalten hinsichtlich der Rezeptorhemmung, da Atypika primär D4artige Rezeptoren, die hauptsächlich im Frontalhirn und Hippocampus lokalisiert sind, hemmen und die Affinität zu D2artigen Rezeptoren herabgesetzt ist. Clozapin blockiert nebenbei jedoch auch adrenerge, serotonerge, muscarinerge, H2 und 5-HT2a Rezeptoren. Im Gegensatz zu den typischen Antipsychotika variieren die einzelnen Atypika hinsichtlich ihrer Rezeptoraffinität und zeigen größtenteils keine homogene Tendenz zu diversen Rezeptoren.

Zu den bedeutendsten Atypika neben Clozapin gehören Olanzapin, Quetiapin, Amisulprid, Risperidon, Ziprasidon, Sertindol, Zotepin, Aripiprazol.

In Hinblick auf etwaige Begleiteffekte besteht bei der Medikation von Clozapin die Gefahr der Entwicklung einer Granulozytopenie bzw. einer Agranulozytose, Olanzapin kann zu Gewichtszunahme führen, bei Amisulprid treten gelegentlich Hyperprolaktinämien auf und der Nachteil von Ziprasidon sind mögliche Verlängerungen der QT-Zeit [4].

1.5.3 Stimmungstabilisierer / Phasenprophylaktika und Antikonvulsiva

Die Verwendung von Lithiumsalzen als Stimmungstabilisierer dient vordergründig der Behandlung von bipolaren affektiven Störungen und hier vor allem zur prophylaktischen Langzeittherapie hinsichtlich der Vermeidung von

Rezidivzuständen. Darüberhinaus dient Lithium in Kombination mit Neuroleptika auch in der Therapie akuter Manien.

Lithium Ionen greifen in den Stoffwechsel der Neurotransmitter des Zentralnervensystems ein bzw. entfalten ihre Wirkung vermutlich auch über den Inositolstoffwechsel und die G-Protein-abhängige Adenylatcyclase der Neuronen, wobei der vollständige Wirkmechanismus noch nicht zur Gänze aufgeklärt werden konnte [4].

Aufgrund der geringen therapeutischen Breite muss eine Behandlung mit Lithium engmaschigen Kontrollen unterliegen, wobei eine Dosierung individuell abgestimmt werden muss und der Plasmaspiegel zwischen 0,8 und 1,2 mmol/l variieren sollte [4]. Zu Beginn einer Lithiumtherapie ist eine neurologische und internistische Befundanalyse vorgesehen und in weiterer Folge ist auch die Durchführung eines Schwangerschaftstests unerlässlich, da Lithiumsalze über ein teratogenes Potential verfügen.

Eine Lithiumtherapie kann mit diversen Begleiteffekten einhergehen, wie unter anderem Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, feinschlägiger Händetremor oder Gewichtszunahme, welche bei einer Überdosierung oder einer Wirkungsverstärkung aufgrund einer zum Beispiel herabgesetzten Lithiumclearance zu einer Zunahme der angeführten Symptome führen kann und bei fehlender Behandlung in einem Schock, Koma und letztendlich Herversagen resultieren könnte [5].

Die Behandlung einer Epilepsie besteht im Allgemeinen in einer Reduktion der vorherrschenden Überaktivität des betreffenden neuronalen Netzwerks und erfolgt im Detail durch eine Blockade spannungsabhängiger Natrium- Kanäle mittels Carbamazepin, Valproat, Phenytoin und Lamotrigin, durch eine Förderung der GABAergen Hemmung mittels Vigabatrin, Tiagabin oder Gabapentin und ebenso durch eine Hemmung des T-Typ-Calcium Einwärtsstromes in Neuronen des Thalamus durch Valproat und Ethosuximid [4].

Neben ihrer Indikation als Antikonvulsiva sind diese Wirkstoffe teilweise geeignet zur Behandlung von Manien und wirken zudem stimmungsstabilisierend und sedierend.

Die Verabreichung von Carbamazepin bedarf einer vorherigen internistischen Abklärung mit einem inkludiertem Schwangerschaftstest, da

Carbamazepineinnahme zu Missbildungen des Foetus führen kann, wie auch die Einnahme von Valproinsäure die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von Neuralrohrdefekten erhöht. Vom Stillen während der Einnahme einer der beiden Arzneien wird derzeit abgeraten. Die Medikation von Lamotrigin in der Schwangerschaft bedingt nach dem aktuellsten Stand der Forschung jedoch keine Erhöhung des Risikos bezüglich der Ausbildung eines Neuralrohrdefekts [5].

2 Material und Methoden

Die zentrale Thematik dieser Diplomarbeit basiert auf der Erhebung des teratogenen Potentials der im allgemeinen Teil besprochenen Substanzklassen anhand ausgewählter Publikationen der bekanntesten und renommiertesten Datenbanken und einer dahingehenden abschließenden Diskussion. Dieser Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über die Recherche der erforderlichen wissenschaftlichen Literatur in den diversen Publikationspools und über den formellen Aufbau bzw. die Darstellung der Interaktionen und Wechselbeziehungen der Substanzklassen in der Schwangerschaft.

Ein Großteil der anfallenden Bestrebungen hinsichtlich der Erstellung dieser Diplomarbeit fließt in die Suche bedeutungsvoller Studien. Mittels diverser Suchbegriffe wie zum Beispiel „Fluoxetin AND Pregnancy“ oder „Antipsychotics AND Pregnancy“ werden Datenbanken wie „pubmed“, „medline“ oder die „cochrane library“ auf bedeutsame Inhalte geprüft und bei gegebener Relevanz in die Arbeit miteinbezogen. Die gefundenen Inhalte werden nach ihrer Aussage und ihrer Verwendbarkeit kategorisiert, anschließend in den Unterkapiteln kurz thematisiert und letztendlich mittels grafischer Elemente in Form einer Tabelle in Kombination mit den anderen Studien veranschaulicht.

3 Ergebnisse und Resultate

3.1 Studien über Antidepressiva der ersten Generation

Davis et al. [7] erörterten in ihrer Publikation den Zusammenhang eines Gebrauchs von tricyclischen Antidepressiva und dem Auftreten von kongenitalen Malformationen bzw. perinatalen Komplikationen.

Diese retrospektive Studie basiert auf Daten sogenannter „automated health system databases“, wobei sich das Patientinnenkollektiv aus Probandinnen zusammensetzte, die älter als 15 Jahren waren bzw. welche bezüglich einer bevorstehenden Geburt in einer Klinik zwischen dem 1. Januar 1996 und dem 31. Dezember 2000 behandelt wurden und denen ein betreffendes verschreibungspflichtiges Medikament ein Jahr vor der Entbindung verordnet wurde mit einem follow up von 365 Tagen betreffend der Evaluation kongenitaler Anomalien und 30 Tagen für die Evaluation perinataler Komplikationen.

Bei Erfüllung aller für die Aufnahme in die Studie erforderlichen Bedingungen konnten 221 Neugeborene, welche tricyclischen Antidepressiva während der Gestation exponiert wurden, erfasst werden und 49 663 Neugeborenen ohne Tricyclika Exposition im Vergleich gegenübergestellt werden. Dabei wurde ein erhöhtes Risiko hinsichtlich des Auftretens einer Frühgeburtlichkeit auf Seiten der TCA exponierten Neugeborenen mit 11% ersichtlich, verglichen mit 6,6% bei nicht TCA exponierten Neugeborenen. Auch betreffend eines Auftretens kongenitaler Malformationen bei TCA exponierten Neugeborenen während des ersten Trimesters wurde ein gesteigertes Risiko bei Malformationen der Extremitäten und bei der Entwicklung einer spina bifida vorgefunden. Im Falle des sog. offenen Rückenmarks bzw. spina bifida konnte jedoch nur ein Fall vorgefunden werden, wobei im Gegensatz sieben Fälle einer Malformation der Extremitäten bestätigt werden konnten. TCA exponierte Neugeborene während des dritten Trimesters zeigten zudem einen signifikanten Anstieg hinsichtlich des Auftretens perinataler Komplikationen wie dem Respiratory Distress Syndroms (RDS), endokrinen und metabolischen Unstimmigkeiten, Temperaturregulationsstörungen bzw. anderen, nicht näher spezifizierten Störungen.

Zusammenfassend betrachtet verweist diese Studie vor allem auf ein erhöhtes Risiko der Frühgeburtlichkeit und perinataler Komplikationen bei einer Exposition von tricyclischen Antidepressiva während der Schwangerschaft und nebenbei auf einen leichten Anstieg kongenitaler Komplikationen, wobei es sich hier um nur wenige bestätigte Fälle handelte.

Paerson et al. [8] erforschten in ihrer Studie ebenfalls die Auswirkungen einer pränatalen Exposition von tricyclischen als auch moderneren Antidepressiva auf den Geburtsverlauf bzw. auf den Geburtsausgang.

Dazu wählten die Autoren dieser Untersuchung 84 Frauen aus den Jahren 1996 bis 2000 mit einer schweren affektiven Störung bzw. einer Angst- oder Panikstörung, welche mit Antidepressiva therapiert wurden, nach Erfüllung der erforderlichen DSM-IV Kriterien und verglichen diese mit einer Kontrollgruppe von 168 nicht Antidepressiva exponierten Schwangeren nach vorheriger Anpassung des Alters bzw. der Parität der Probandinnen. Dabei wurden folgende neonatale Charakteristika wie der Apgar Score, das Geburtsgewicht, das Schwangerschaftsalter bzw. die Frühreife der Neugeborenen, Zulassungen zu sogenannten „special care nurseries (SCN)“ oder „neonatal intensive care units“ als auch mütterliche bzw. geburtshilfliche Faktoren wie schwangerschaftsassozierte Hypertonien, Präeklampsie/Eklampsie, vorzeitige Rupturen von Membranen, die Anwendung eines Kaiserschnitts, einer Vakuumextraktion oder einer Zangengeburt, verdicktes Mekonium oder postpartale mütterliche Blutungen einer näheren Betrachtung unterzogen.

Von den 84 exponierten Probandinnen erhielten 37 eine antidepressive Therapie mit tricyclischen Antidepressiva [Nortryptilin (N=13), Imipramin (N=11), Desipramin (N=7), Clomipramin (N=4), Amitryptilin (N=2)], 42 mit SSRIs und 5 mit anderen Antidepressiva. Die Resultate belegten, bei Betrachtung der Ergebnisse der gesamten Antidepressiva exponierten Kohorte, keine nennenswerten Abweichungen im Vergleich zur Kontrollgruppe, abgesehen von einer geringen, jedoch in der Studie als signifikant bezeichneten Senkung von 0,34 Punkten auf einer 1 bis 10 Skala des Apgar Scores nach der 1. Minute in der exponierten

Gruppe, welche indessen nach der 5. Minute nicht länger gefunden werden konnte. Es konnten keine statistischen Differenzen zwischen beiden Kohorten hinsichtlich des Geburtsgewichts, des Schwangerschaftsalters bzw. der Frühreife der Neugeborenen oder der Anwendung von Entbindungen durch Ausführung eines Kaiserschnitts beobachtet werden. Aber auch bezüglich der geburtshilflichen Komplikationen konnten keine beträchtlichen Unterschiede registriert werden. Zulassungen zu sogenannten „special care nurseries“ oder „neonatal intensive care units“ wurden zwar bei der Gruppe der exponierten Probandinnen erhöht vorgefunden, jedoch wurden diese Unterschiede als marginal betrachtet. Die vorgefundenen Inzidenzen der beobachteten neonatalen Charakteristika konnten sowohl in der SSRI als auch in der TCA exponierten Gruppe in meist ähnlicher Anzahl vorgefunden werden. Frühgeburtlichkeit, ein niedriges Geburtsgewicht und Apgar Scores unterschieden sich nicht bei Gegenüberstellung der Klassen von Antidepressiva. Einzig ein erhöhter Trend bei der Zulassung zu den „special care nurseries“ auf Seiten der TCA exponierten Neugeborenen konnte erfasst werden, jedoch nicht in signifikantem Umfang.

Diese retrospektive Kohortenstudie belegt keinen vermuteten Zusammenhang einer Exposition tricyklischer Antidepressiva in der Schwangerschaft und einem vermeintlichen Anstieg an neonatalen oder geburtshilflichen Komplikationen.

Källen [9] thematisierte in seiner Publikation neonatale Begleiterscheinungen nach maternalem Gebrauch von tricyclischen als auch moderneren Antidepressiva in der fortgeschrittenen Schwangerschaft.

Der Studienautor bezog diesbezüglich Daten aus den Jahren 1995 bis 2001 des Swedish Medical Birth Registry, wobei die exponierten Neugeborenen mit allen anderen in diesem Geburtsverzeichnis registrierten Neugeborenen verglichen wurden nach vorheriger Adaptation aller Faktoren die oftmals mit einer Antidepressiva Einnahmen einhergehen, wie dem Alter der Mutter oder dem Nikotinabusus in der frühen Schwangerschaft.

Daten von 997 Neugeborenen, deren Mütter pränatal Antidepressiva verschrieben wurden, konnten erfasst und in die Studie mitaufgenommen werden. Unter den

987 Schwangeren wurden 395 tricyclische Antidepressiva und 558 SSRIs verschrieben. Unter einer TCA Exposition während der Schwangerschaft konnten gesteigerte OR bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Frühgeburt (2,50), hinsichtlich eines niedrigen Geburtsgewichtes (1,88), beim Auftreten eines Respiratory Distress Syndroms (2,20), einer neonatalen Hypoglykämie (2,07), einem niedrigen Apgar Score (2,99), bei neonatalen Konvulsionen (6,8) ermittelt werden im Vergleich zur nicht exponierten Kohorte. Es konnte kein signifikant gesteigertes Risiko hinsichtlich der Entwicklung eines neonatalen Ikterus beobachtet werden. In der SSRI exponierten Kohorte fanden sich ebenfalls Steigerungen des OR in den oben erwähnten, einzelnen neonatalen Begleiterscheinungen, jedoch waren diese zumeist nicht so deutlich ausgeprägt wie in der TCA exponierten Kohorte.

Abschließend betrachtet konnte in dieser Publikation einer Steigerung des erwähnten neonatalen Symptomenkomplex bei einer Antidepressiva Exposition in der späten Schwangerschaft verifiziert werden, wobei diese Effekte bei TCA exponierten Neugeborenen verstärkt verfolgt werden konnten.

Simon et al. [10] befassten sich in ihrer Kohortenstudie mit den möglichen Auswirkungen einer pränatalen antidepressiven Medikation auf den Geburtsverlauf bzw. Schwangerschaftsausgang.

Dazu erfassten die Studienautoren Daten aus diversen Gesundheitsorganisationen wie zum Beispiel der Group Health Cooperative und unterteilten die erfassten Daten bzw. die ausgewählten Probandinnen in drei Kohorten, wovon sich in einer dieser Gruppen tricyclische Antidepressiva exponierte und in der zweiten SSRI exponierte Schwangere befanden und mit diesen beiden Vergleiche zu einer dritten gezogen wurden, in welche schwangere Probandinnen ohne jegliche Exposition einer pränatalen antidepressiven Therapie zugeordnet wurden. Für die in die Studie miteinbezogenen Fälle auf Seiten der exponierten Kohorte wurde dieselbe Zahl an nicht exponierten Probandinnen randomisiert in die betreffende Kohorte aufgenommen, nach einer vorherigen Angleichung für das Studiendesign erforderlicher Rahmenbedingungen wie dem Geburtsjahr, dem maternalen Alter, dem bisherigen mütterlichen

Gebrauch von Antidepressiva und der Inanspruchnahme eines psychologischen bzw. psychiatrischen Gesundheitsdienstes.

209 tricyklische Antidepressiva exponierte Neugeborene [Amitriptylin (n=66), Imipramin (n=49), Doxepin (n=36), Nortriptylin (n=33), Desipramin (n=22)] und 185 SSRI exponierte Neugeborene wurden einer gleichen Zahl nicht exponierten Neugeborenen gegenübergestellt. Bei TCA exponierten Neugeborenen konnten keine signifikanten Differenzen bezüglich des Schwangerschaftsalters, dem Geburtsgewicht, dem kindlichen Kopfumfang und dem Apgar Score verzeichnet werden, wobei auch keine Unterschiede hinsichtlich des Kopfumfanges und des Geburtsgewichtes von der Geburt bis zum zweiten Lebensjahr festgestellt werden konnte. Im Gegensatz dazu konnten bei allen vorher erwähnten neonatalen Charakterista außer dem kindlichen Kopfumfang in der SSRI exponierten Kohorte eine signifikante Senkung erkannt werden. Weder in der SSRI noch in der TCA exponierten Kohorte wurde eine erhöhte Rate an Malformationen, neurologischen Störungen oder Entwicklungsverzögerungen vorgefunden.

Zusammenfassend betrachtet konnten vermutete Zusammenhänge sowohl für eventuelle körperliche bzw. entwicklungsbezogene Beeinträchtigungen des Neugeborenen als auch für ein mögliches teratogenes Potential bei Exposition von tricyklischen Antidepressiva während der Schwangerschaft nicht belegt werden.

Tabelle 1: Studien über Antidepressiva der ersten Generation

Autor/Jahr	Gruppeneinteilung	AD Exposition	Ergebnisse
<i>Davis et al. (2007)</i>	221 mit tricyklischen AD exponierten Neugeb. / 49663 ohne tricyklischen AD exponierte Neugeb.	nicht näher klassifizierte tricyklische AD	Respiratory Distress Syndrom ↑ endokrine und metabolische Unstimmigkeiten ↑ Temperaturregulationsstörungen ↑
<i>Paerson et al. (2007)</i>	37 mit tricyklischen AD exponierte Schwangerschaften / 168 ohne tricyklische AD exponierte Schwangerschaften	Nortryptilin, Imipramin, Desipramin, Clomipramin, Amitryptilin	keine signifikanten Auffälligkeiten
<i>Källen (2004)</i>	395 mit tricyklischen AD exponierte Schwangerschaften	nicht näher klassifizierte tricyklische AD	Frühgeburtlichkeit ↑ niedriges Geburtsgewicht ↑ niedriger Apgar Score ↑ Respiratory Distress Syndrom (RDS) ↑ neonatale Konvulsionen ↑ Hypoglykämie ↑
<i>Simon et al. (2002)</i>	209 mit tricyklischen AD exponierten Neugeborenen / 209 ohne tricyklische AD expnierte Neugeborene	Amitryptilin, Imipramin, Desimpramin, Doxepin, Nortryptilin	Keine signifikanten Auffälligkeiten

3.2 Studien über Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren

Der wissenschaftlichen Betrachtung bezüglich des Gebrauchs von SSRI in der Schwangerschaft und den daraus resultierenden Folgen wurden bereits zahlreiche Studien gewidmet. Um den aktuellen Wissensstand dieser Thematik näher zu beleuchten, werden Studien des Zeitraums 2005 bis 2008 einer genaueren Betrachtung unterzogen.

Diav-Citrin et al. [11] beschäftigten sich in ihrer Studie mit dem bereits mehrmals postulierten Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Fluoxetin und Paroxetin in der Schwangerschaft und dem Auftreten von kardiovaskulären Anomalien.

In dieser prospektiven, kontrollierten, multizentrischen Studie wurden schwangere Frauen, welche sich der Wirkung von Paroxetin oder Fluoxetin aussetzten von 1994 bis 2002 in Israel und Italien und von 2002 bis 2005 in Deutschland observiert und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Insgesamt wurden 463 Schwangerschaften unter der Einnahme von Paroxetin und 346 Schwangerschaften unter Verabreichung von Fluoxetin in die Studie aufgenommen und einer Kontrollgruppe von 1467 Schwangeren ohne bekannten teratogenen Einflüsse gegenübergestellt. Die mittlere täglich eingenommene Dosis von Paroxetin und Fluoxetin betrug 20 mg, verbunden mit einer mittleren Behandlungsdauer von 224 Tagen bei Paroxetin und 240 Tagen im Falle von Fluoxetin. Zu den kongenitalen kardiovaskulären Anomalien werden unter anderem der Ventrikelseptumdefekt oder der Atriumseptumdefekt gezählt, deren genaue Auflistung jedoch in der besagten Studie nachgelesen werden können, wobei die Variabilität der in Erscheinung getretenen Deformationen erwähnenswert ist, da damit angenommen werden kann, dass der ursächliche pathophysiologische Mechanismus womöglich unterschiedlichen Wirkungsweisen und somit mehreren Wirkungsfolgen zugrunde liegt.

Anhand der Nachobservierung von 410 Schwangeren, die im ersten Trimester Paroxetin ausgesetzt waren und 314, die Fluoxetin während des ersten Trimesters einnahmen, konnte nach Ausschluss von genetischen bzw.

cytogenetischen Anomalien ein erhöhtes Aufkommen von größeren Anomalien in der SSRI exponierten Gruppe [Paroxetin 18/348 (5,2%) und Fluoxetin 12/253 (4,7%)] verglichen mit der Kontrollgruppe [34/1539 (2,5%)] festgestellt werden. Kardiovaskuläre Anomalien im Speziellen wurden bei Schwangeren, welche den besagten SSRIs im ersten Trimester ausgesetzt waren erhöht vorgefunden [Fluoxetin 7/348 (2,0%) bzw. Paroxetin [7/253 (2,8%) Kontrollgruppe 8/1359 (0,6%)] im Gegensatz zu nicht kardiovaskulären Anomalien wie kongenitale Tumore oder urogenitale Missbildungen bei welchen unter Exposition von Paroxetin bzw. Fluoxetin im Trimester keine signifikanten Unterschiede verglichen mit der Kontrollgruppe festgestellt werden konnten.

Hinsichtlich der Regressionsanalyse wurden Nikotinabusus von größer gleich 10 Zigaretten pro Tag und Fluoxetinexposition als bedeutsame Variablen für kardiovaskuläre Anomalien festgelegt. Die Kernaussage dieser Studie versucht eine eventuell vorhandene Korrelation zwischen kardiovaskulären Anomalien und Fluoxetin Exposition im ersten Trimester der Schwangerschaft anzudeuten.

Louik et. al [12] untersuchten in ihrer Studie die Auswirkungen des Gebrauchs von SSRI während des ersten Trimesters hinsichtlich des Auftretens von teratogenen Missbildungen.

Das Patientinnenkollektiv rekrutierte sich aus Schwangeren, deren letzte Menstruation sich während dem 1. Januar 1993 und dem 31. Dezember 2004 ereignete, wobei Probandinnen, bei deren Kinder chromosomale Abberationen, Erbkrankheiten, metabolischen Störungen oder zum Beispiel ein foetales Alkohol Syndrom diagnostiziert wurden nicht in die Studie miteinbezogen wurden. Nach Beendigung der Datenerfassung wurden 9849 Neugeborene mit Missbildungen und 5860 Neugeborene ohne Missbildungen miteinander verglichen und einer statistischen Analyse unterworfen. Die Malformationen wurden in 15 Untergruppen aufgegliedert mit einer weiteren Aufteilung der kardialen Anomalien in die einzelnen Defekte. Bezüglich der ersten Trimester Exposition wurden Schwangere ausgewählt, welche 28 Tage vor der letzten Menstruation bis zu 112 Tage nach der letzten Menstruation SSRI einnahmen und zudem auch Fälle als

Vergleichsmöglichkeit aufgenommen, in denen Patientinnen andere Antidepressiva verabreicht wurden.

Die Statistikergebnisse belegten, abgesehen von einzelnen Ausnahmen die weiter unten Erwähnung finden, keine wesentlichen Anstiege der Malformationen unter SSRI Exposition. Weder das Risiko einer Kraniosynostosis [115 Neugeborene / 2 SSRI exponiert (OR 1,7%)], einer Omphalozele [127 Neugeborene / 3 SSRI exponiert (OR 2,4%)] oder der gesamten Herzdefekte [3724 Neugeborene / 100 SSRI exponiert (OR 1,2%)], noch die restlichen Anomalien waren bedeutsam erhöht. Eine Ausnahme stellten Patientinnen dar, welche Sertralin bzw. Paroxetin ausgesetzt waren. Bei Gebrauch von Sertralin konnten Omphalozele [3 SSRI exponiert (OR 5,7%)] und Septumdefekten [13 SSRI exponiert (OR 2,0%)] gehäuft vorgefunden werden, als auch bei Defekten im rechtsventrikulären Ausflusstrakt bei einer Exposition von Paroxetin [6 SSRI exponiert (OR 3,3%)].

Nach einhergehender Analyse und Interpretation der Ergebnisse konnten die Autoren dieser Studie keine signifikant erhöhten Anstiege von Anomalien bei Einnahme von SSRI in der Schwangerschaft erkennen. Ausnahmen bilden die vorgefundenen Korrelationen von Sertralin zu Omphalozele und zu Septumdefekten bzw. von Paroxetin zu Defekten im rechtsventrikulären Ausflusstrakt.

Alwan et al. [13] erörterten in ihrer Studie ebenfalls die Wechselbeziehungen betreffend der Einnahme von SSRI in der Schwangerschaft und dem damit verbundenem Risiko von Geburtsdefekten des Neugeborenen.

Die verwendeten Daten wurden der National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) entnommen und bezogen sich ausschließlich auf Neugeborene, welche am oder nach dem 1. Oktober 1997 geboren wurden bzw. deren geschätzter Geburtstermin am oder vor dem 31. Dezember 2002 bestimmt wurde. Abermals wurden Neugeborene mit chromosomalen Abberationen und Erbkrankheiten aus der Studie ausgeschlossen, jedoch wurden Foeten, deren Missbildungen bereits intrauterin erkannt wurden, deren weitere Entwicklung durch Abbruch der Schwangerschaft jedoch vorzeitig beendet wurde, in die Studie inkludiert. Die

Kontrollgruppe wurde durch eine randomisierte Auswahl von Schwangerschaften aus derselben geographischen Umgebung erstellt. Auch in dieser Studie wurde das erste Trimester der Schwangerschaft einer gründlicheren Betrachtung unterzogen mit der Bedingung einer SSRI Exposition vom 1. Monat bis zum 3. Monat nach der Konzeption. Die erfassten Anomalien wurden in 18 Kategorien aufgeteilt mit wiederum einer weiteren Aufgliederung der kardiovaskulären Defekte in 8 Untereinheiten.

Zur endgültigen statistischen Verwertung konnten Daten von 13 714 Neugeborene verglichen werden, welche sich aus der Summe von 9622 Neugeborenen mit und 4092 ohne Missbildungen ergaben. Abgesehen von leicht erhöhten Risiken bei drei Geburtsdefekten [Anenzephalus: 214 Neugeborene, 9 SSRI exponiert (OR 2,0%); Omphalozele: 181 Neugeborenen, 11 SSRI exponiert (OR 3,2%); Kraniosynostosis: 432 Neugeborene, 24 SSRI exponiert (OR 2,8%)] konnten keine signifikanten Anstiege verzeichnet werden. Hinsichtlich der am häufigsten verschriebenen SSRI (Sertralin, Fluoxetin oder Paroxetin) wurde eine Korrelation von Fluoxetin zu Kraniosynostosis [10 SSRI exponiert (OR 2,8%)] bzw. von Sertralin zu einem Anenezephalus [4 SSRI exponiert (OR 3,2%)] ersichtlich. Im Falle von Paroxetin konnten Assoziationen zu vier Geburtsdefekten erstellt werden, darunter zu Anenzephalus [5 SSRI exponiert (OR 5,1%)] zu Defekten im rechtsventrikulären Ausflusstrakt [7 SSRI exponiert (OR 2,5%)], zu Omphalozele [6 SSRI exponiert (OR 8,1%)] und zu Gastroschisis [5 SSRI exponiert (OR 2,9%)].

Die Autoren kamen in dieser Studie zum Schluss, dass abgesehen von den bereits oben erwähnten Ausnahmen, deren absolute Risiken im Verhältnis jedoch klein waren keine wesentlichen Risikoerhöhungen im Falle von Geburtsdefekten bzw. angeborenen Herzfehlern bei SSRI Exposition auftraten.

Cole JA, Ephross SA et al. [14] befassten sich in ihrer Studie mit Auswirkungen einer Paroxetin Exposition im ersten Trimester bezüglich des Auftretens angeborener Missbildungen des Neugeborenen.

Die Autoren bezogen zur Anfertigung dieser Studie Daten des amerikanischen Versicherungskonzerns UnitedHealthCare. Frauen aus dem Zeitrahmen von

Januar 1995 bis September 2004, deren Schwangerschaft in einer Lebendgeburt resultierte und deren Alter zwischen 12 und 45 Jahren betrug, wurden einer näheren Betrachtung unterzogen. Zur statistischen Verwertung wurden Angaben von Neugeborenen herangezogen, welche im ersten Trimester Paroxetin oder anderen Antidepressiva ausgesetzt waren und Kategorien zugeordnet bzw. verglichen. Eine Paroxetin Monotherapie wurde mit einer Monotherapie mit anderen Antidepressiva verglichen und einer Paroxetin Mono- oder Polytherapie wurde eine Mono- oder Polytherapie von anderen Antidepressiva gegenübergestellt. Das PatientInnenkollektiv inkludierte 5956 Neugeborene von 5752 Frauen (5791 Schwangerschaften), davon waren 1020 Neugeborene von 989 Frauen (998 Schwangerschaften) einer Paroxetinmedikation als Mono- oder Polytherapie während des ersten Trimesters und eine Kohorte von 815 Neugeborenen von 791 Frauen (797 Schwangerschaften) einer Paroxetin Monotherapie ausgesetzt. Die Vergleichskohorte bestand aus 4936 Neugeborenen, darunter 4767 Frauen (4793 Schwangerschaften), welche anderen Antidepressiva als Mono- oder Polytherapie während des ersten Trimesters ausgesetzt waren bzw. 4198 Neugeborenen von 4072 Frauen (4088 Schwangerschaften), die anderen Antidepressiva als Monotherapie exponiert waren.

In der Monotherapiekohorte konnte eine signifikante Erhöhung um 89% bezüglich der kongenitalen Malformationen bei Paroxetin exponierten Neugeborenen erkannt werden verglichen mit der Gruppe, die einem anderen Antidepressivum ausgesetzt waren (AOR 1,89). In der Mono- oder Polytherapiekohorte war die Prävalenz angeborener Missbildungen um 76% größer in der Paroxetin Gruppe verglichen wiederum mit der Anzahl Neugeborener, die einem anderen Antidepressivum exponiert waren (AOR 1,76). Hinsichtlich kardialer Malformationen konnte in der Monotherapiekohorte eine erhöhte Prävalenz von 46% innerhalb der Paroxetingruppe ermittelt werden (AOR 1,46) und in der Mono- oder Polytherapiekohorte war die Prävalenz um 68% in der Paroxetingruppe erhöht (AOR 1,68), bei jeweiligem Vergleich mit der Gruppe, welche einem anderen Antidepressivum exponiert war.

Die Erkenntnisse dieser Forschungsarbeit bekräftigen den vermuteten Zusammenhang zwischen einer Paroxetinexposition während des ersten Trimesters und einem erhöhten Auftreten kongenitaler Malformationen.

Bérard et al. [15] untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang einer Paroxetin Exposition, während des ersten Trimesters einer Schwangerschaft mit dem Auftreten von kardiovaskulären Anomalien bzw. auch von eventuellen Assoziationen hinsichtlich der Menge der eingenommenen Dosis.

Die verwendeten Informationen entstammen drei Datenbanken (RAMQ, Med-Echo und ISQ), von welchen Schwangerschaften aus der Provinz Quebec vom 1. Januar 1997 bis zum 30. Juni 2003 ausgewählt wurden unter den Bedingungen, dass das Alter der Schwangeren bei Eintritt in die Studie zwischen 15 und 45 Jahren beträgt, der Einhaltung des RAMQ Drug Plans von bzw. mehr als 12 Monaten während der Schwangerschaft, der Einnahme von nur einem Antidepressivum während der Schwangerschaft und der Beendigung der Schwangerschaft in einer Lebendgeburt. Von der Studie ausgeschlossen wurden Probandinnen, welche während der Schwangerschaft bekannten teratogenen Noxen ausgesetzt waren. Bei den Geburtsdefekten wurden wiederum zwischen größeren Malformationen bzw. kardialen Malformationen unterschieden.

Unter den 1403 Frauen, die die notwendigen Kriterien des Studiendesigns erfüllten, konnten 101 Neugeborene mit größeren Malformationen (OR 7,2%) ausgemacht werden, bei welchen in 24 Fällen kardiale Malformationen (1,8%) nachgewiesen werden konnten. 542 waren Paroxetin, 443 waren anderen SSRI und 418 waren anderen Antidepressiva ausgesetzt und die durchschnittliche, während des ersten Trimesters ausgesetzte Paroxetin Dosis betrug 22,4 mg pro Tag. Bei Paroxetin Exposition während des ersten Trimesters konnte kein Anstieg der Anzahl größerer Malformationen (OR 1,32%) aber auch kardialer Malformationen (OR 1,38%) verzeichnet werden, verglichen mit der Exposition von Antidepressiva, von einem anderen Wirkungstyp als SSRI. Aber auch der Gebrauch von anderen SSRI bewirkte keine Erhöhung der Häufigkeit größerer Malformationen (OR 0,93%) bzw. kardialer Malformationen (OR 0,89%) in Relation zu Antidepressiva von einem anderen Wirkungstyp als SSRI. Als

erwähnenswert gilt jedoch die Beobachtung einer signifikanten Risikoerhöhung bei Probandinnen, welche während des ersten Trimesters im Durchschnitt täglich einer Dosis von mehr als 25mg Paroxetin exponiert waren, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit einer größeren Malformation (OR 2,23%) bzw. einer kardialen Malformation (OR 3,07%) beträchtlich steigerte.

Zusammenfassend betrachtet stellt der beobachtete Zusammenhang der Dosiserhöhung von Paroxetin und das daraufhin erhöhte Aufkommen von größeren bzw. kardialen Malformationen den interessantesten Aspekt dieser Studie dar.

Malm et al. [16] beleuchteten in ihrer Studie ebenfalls die Wechselbeziehungen von einer SSRI Verabreichung in der Schwangerschaft und dem damit vermuteten Risikoanstieg von angeborenen Geburtsdefekten.

Die für die Studie verwerteten Daten entstammen aus den Dokumentationsbanken dreier staatlichen Behörden aus dem Jahren 1996 bis 2001, wobei nur Patientinnen mit Ein-Kind-Schwangerschaften in die Analyse aufgenommen wurden und Probandinnen, welche an einer chronischen Krankheit litten und eine kontinuierliche Medikation benötigten von der Studie ausgeschlossen wurden. Das Patientinnenkollektiv setzte sich aus 1782 Schwangeren mit einer SSRI Verschreibung und 1782 Schwangeren in einer Kontrollgruppe zusammen, welche aufgrund von übereinstimmenden Voraussetzungen wie dem Alter, dem sozialen Status, der Häufigkeit von Schwangerschaften usw. der SSRI exponierten Gruppe zugeordnet wurden.

Weder bei den insgesamt 1398 Frauen mit einer SSRI Verschreibung eines Monats vor Schwangerschaftsbeginn oder während des ersten Trimesters konnte eine Erhöhung der Malformationen verglichen mit der Kontrollgruppe erkannt werden ($P=0,4$), noch bei den eingetretenen Fällen mit SSRI Verschreibung während des ersten Trimesters konnte bei Vergleich mit der Kontrollgruppe ($n=1398$) ein Anstieg der Malformationsrate festgestellt werden ($P=1,0$).

In dieser Studie konnte kein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei SSRI Exposition in der frühen Schwangerschaft nachgewiesen werden, auch konnten vorangegangene Erkenntnisse bezüglich einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer drohenden Frühgeburt bzw. eines niedrigen Geburtsgewichtes nicht bestätigt werden.

Tabelle 2: Studien über Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren

Autor/Jahr	Gruppeneinteilung	SSRI Exposition	Ergebnisse
<i>Diav-Citirin et al. (2008)</i>	463 Paroxetin und 346 Fluoxetin exponierte Schwangerschaften / Kontrollgruppe mit 1467 Schwangerschaften	Fluoxetin und Paroxetin	größere und kardiovaskuläre Anomalien ↑
<i>Louik et al. (2007)</i>	9849 Neugeborene mit Missbildungen / 5860 Neugeb. ohne Missbildungen	nicht näher klassifizierte SSRI	keine wesentlichen Anstiege unter SSRI Exposition Sertralin: Omphalozele und Septumdefekte ↑ Paroxetin: Defekte im rechtsventrikulärem Ausflusstrakt ↑
<i>Alwan et al. (2007)</i>	9622 Neugeb. mit Missbildungen / 4092 Neugeb. ohne Missbildungen	SSRI (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram)	SSRI: Anenzephalus ↑ Kraniosynostosis ↑ Omphalozele ↑ Fluoxetin: Kraniosynostosis ↑ Sertralin: Anenzephalus ↑

			Paroxetin: Anenzephalus ↑ Defekte im rechtsventrikulärem Ausflusstrakt ↑ Omphalozele ↑ Gastroschisis ↑
<i>Cole et al. (2007)</i>	815 Neugeb. Paroxetin Monotherapie / 1020 Neugeb. Paroxetin Mono- o. Polytherapie / 4936 Neugeb. andere AD als Mono- o. Polyth. / 4198 Neugeb. andere AD als Monoth.	Paroxetin	Paroxetin Mono- o. Polytherapie: Kongenitale Malformationen ↑ Kardiovaskuläre Malformationen ↑
<i>Berard et al. (2006)</i>	1403 Schwangerschaften, 542 Paroxetin, 443 anderen SSRI, 418 anderen AD exponiert	Paroxetin	ab einer Dosis von mehr als 25 mg pro Tag: größere Malformation und kardiale Malformationen ↑
<i>Malm et al. (2005)</i>	1782 SSRI exponierte Schwangerschaften / Kontrollgruppe mit 1782 Schwangerschaften	SSRI (Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin)	keine signifikanten Auffälligkeiten

3.3 Studien über Antidepressiva der zweiten Generation, Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus und SNRIs

Da diese Wirkstoffgruppen in der Forschung einer gemeinsamen Betrachtung unterzogen werden, ist es sinnvoll die im allgemeinen Teil angeführten Unterteilungen in diesem Teil der Diplomarbeit zu einer einheitlichen Kategorie zusammenzuführen.

Lennestal et al. [17] erforschten in ihrer Studie den näheren Zusammenhang von maternaler Verabreichung von SNRI und NRI während der Schwangerschaft und damit möglichen Auswirkungen auf das Neugeborene.

Mit Hilfe von Daten des Swedish Medical Birth Registry wurden 732 Frauen (737 Neugeborene), welche in der frühen Schwangerschaft eine medikamentöse Therapie mit SNRI oder NRI bezogen in die Studie mitaufgenommen, die einer Gruppe von 860,215 Schwangeren (873,876 Neugeborene) gegenübergestellt wurden. Die medikamentöse Therapie der Schwangeren mit SNRI und NRI beinhaltete folgende Arzneien: Mianserin, Mirtazapin, Venlafaxin, Reboxetin bzw. die Kombinationen Mianserin und Venlafaxin, Mirtazapin und Venlafaxin, Reboxetin und Venlafaxin. 70% der Schwangeren machten Gebrauch von Venlafaxin als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie und nur 15 Patientinnen waren einer Reboxetintherapie ausgesetzt.

Abgesehen von einer erhöhten Rate an Frühgeburten (OR 1,6%) und einem ähnlichen Muster an postnatalen Komplikationen der Neugeborenen wie respiratorische Probleme, Hypoglykämie und neonatalen Konvulsionen, die auch bei SSRI exponierten Neugeborenen verfolgt werden konnten, gaben die gewonnen Resultate keine relevanten Hinweise über erhöhte Risiken von kongenitalen Malformationen, Totgeburten bzw. einer signifikant gesteigerten Teratogenität. Unter den in frühen Stadien der Schwangerschaft SNRI bzw. NRI exponierten Neugeborenen konnten 28 Neugeborene mit einer kongenitalen Malformation identifiziert werden (3,8%), wobei sich jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe (4,7%) diese Rate als erniedrigt erweist.

Einarson et al. [18] befassten sich in ihrer Arbeit mit den Auswirkungen neuerer Antidepressiva in der Schwangerschaft und dem damit verbundenen Risiko zur Ausbildung von kongenitalen Malformationen.

Bei dieser Publikation handelt es sich um eine Metaanalyse von prospektiven, komparativen Kohortenstudien, deren Intention es war das Verhältnis von Müttern, welche neueren Antidepressiva exponiert wurden zu kongenitalen Malformationen näher zu beleuchten. Die für diese Studie näher untersuchten Wirkstoffgruppen inkludierten SSRI (Fluvoxamin, Fluoxetin, Escitalopram, Citalopram, Paroxetin und Sertralin), SNRI (Venlafaxin), Antidepressiva mit einem dualem Wirkmechanismus (Trazodon, Nefazodon und Mirtazapin) und NARI (Reboxetin, Bupropion). In die Studie mitaufgenommen wurden Schwangere, die eines der besagten Medikamente zur Zeit des ersten Trimesters einnahmen, zudem wurden Probandinnen die bekannten teratogenen bzw. fetotoxischen Substanzen ausgesetzt waren ausgeschlossen bzw. wurden nur Lebendgeburten berücksichtigt. Sieben Studien mit 1774 Patientinnen konnten am Ende die erforderlichen Kriterien erfüllen. Die beobachteten Anomalien zählten zu den am gängigsten für diese Art von Studien untersuchten kongenitalen Malformationen wie zum Beispiel kardiale Malformationen, Hypospadien usw.

Für Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin konnten keine Ergebnisse präsentiert werden. Das ermittelte relative Risiko für Fluoxetin betrug in zwei Studien 1,12 (Pastuszak et al.); 1,3 (Chambers et al.); für Paroxetin 1,06 (Kulin et al.); für Venlafaxin 2,19 (Einarson et al.); für Nefazodon 0,54 (Einarson et al.); und für Bupropion 0,25 (Chan et al.). Das einzige relative Risiko, das über zwei betrug, war jenes von Venlafaxin. Das zusammengefasste relative Risiko betrug 1,01.

Diese Metaanalyse konnte keine Hinweise auf einen evtl. Anstieg kongenitaler Malformationen bei Exposition besagter Medikamente in der Schwangerschaft geben.

Einarson et al. [19] beobachteten in ihrer Studie den Verlauf bzw. den Ausgang von Venlafaxin exponierten Schwangerschaften, wobei im Mittelpunkt der Betrachtung das Auftreten von kongenitalen Anomalien darstellte.

In dieser multizentrischen, prospektiven, kontrollierten Studie wurden Daten von 150 Schwangerschaften, welche Venlafaxin exponiert wurden aus sieben Gesundheitszentren bezogen, wobei alle Probandinnen Venlafaxin im ersten Trimester einnahmen und 34 während der gesamten Schwangerschaft. Um Vergleiche zu erzielen wurden 2 komparative Gruppen von Schwangeren erstellt. Die erste vergleichende Gruppe bestand aus Schwangeren, deren Symptomatik mittels SSRIs therapiert wurde (n=150) und in der zweiten erhielten Schwangere nonteratogene Substanzen wie Loperamid, Echinacea, Sumatriptan, und Dextromethorphan (n=150).

Von den 150 Venlafaxin exponierten Schwangerschaften resultierten 125 in Lebendgeburten, 18 in Fehlgeburten und 7 wurden therapeutisch abgebrochen. In zwei Fällen der Venlafaxin exponierten Gruppe wurde eine kongenitale Malformation diagnostiziert (1,6%), im Vergleich dazu drei Fälle einer kongenitalen Anomalie bei der SSRI exponierten Gruppe (2,49%) und ein Fall in der nonteratogenen Gruppe (0,7%). Die einzig nennenswerte Differenz zwischen der Venlafaxin exponierten Gruppe und den zwei anderen Gruppen bestand in einer gesteigerten Rate an Fehlgeburten, die in der Venlafaxin Gruppe (12%) als auch in der SSRI Gruppe (11%) im Vergleich zur nonteratogenen Gruppe (7%) leicht erhöht vorgefunden wurde.

Angesichts der vorliegenden Ergebnisse ist ein Venlafaxin Gebrauch während der Schwangerschaft vermutlich nicht mit einer erhöhten Rate an kongenitalen Anomalien einhergehend.

Tabelle 3: Studien über Antidepressiva der zweiten Generation, Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus und SNRIs

Autor/Jahr	Gruppeneinteilung	AD Exposition	Ergebnisse
<i>Lennestal et al. (2007)</i>	737 mit SNRI bzw. NRI exponierte Schwangerschaften / 873876 ohne SNRI bzw. NRI exponierte Schwangerschaften	SNRI bzw. NRI Mianserin, Mirtazapin, Venlafaxin, Reboxetin; Kombinationen: Mianserin und Venlafaxin, Mirtazapin und Venlafaxin, Reboxetin und Venlafaxin	Frühgeburtlichkeit ↑ respiratorische Probleme ↑ Hypoglykämie ↑ niedriger Apgar Score ↑ neonatale Konvulsionen ↑
<i>Einarson et al. (2005)</i>	Metaanalyse aus 7 Studien mit 1774 exponierten Patientinnen	Venlafaxin, Mirtazapin, Bupropion, Reboxetin, Trazodon, Nefazodon	keine signifikanten Auffälligkeiten
<i>Einarson et al. (2001)</i>	150 mit Venlafaxin exponierte Schwangerschaften / 150 mit SSRI exponierte Schwangerschaften / 150 ohne AD exponierte Schwangerschaften	Venlafaxin	keine signifikanten Auffälligkeiten

3.4 Studien über Noradrenalin Dopamin Reuptake Inhibitoren

Cole JA, Modell JG et al. [20] behandelten in ihrer Arbeit die Thematik des Bupropion Gebrauchs während der Schwangerschaft und der damit verbundenen Prävalenz kongenitaler Malformationen.

Die Autoren bezogen Daten von UnitedHealthcare aus den Jahren 1995 bis 2004 und inkludierten Frauen vom 12. bis zum 49. Lebensjahr. Dabei wurden drei vergleichende Kohorten erstellt, wobei der ersten Gruppe während des ersten Trimesters Bupropion exponierte Neugeborene zugeteilt wurden (n=1213), der zweiten Neugeborene, welche einem anderen Antidepressivum während des ersten Trimesters exponiert wurden (n=4743), und der dritten Neugeborene, denen eine Bupropion Exposition außerhalb des ersten Trimesters widerfuhr (n=1049).

In der Gruppe der Bupropion exponierten Neugeborenen während des ersten Semesters konnten 28 Neugeborene mit einer kongenitalen Malformation erkannt werden, was einer Prävalenz von 23,1 auf 1000 Lebendgeborenen entspricht. Im Vergleich dazu wurden 110 Neugeborene mit einer kongenitalen Malformation, die Prävalenz beträgt 23,2, in der Gruppe, welche einem anderen SSRI exponiert war zugeordnet. Das AOR, errechnet aus Bupropion im ersten Trimester und der Exposition eines anderen Antidepressivum im ersten Trimester beträgt 0,95.

23 Neugeborene (Prävalenz 21,9) mit einer kongenitalen Malformation wurden in der Bupropion exponierten Gruppe außerhalb des ersten Trimesters aufgefunden. Das AOR aus Bupropion im ersten Trimester und Bupropion außerhalb des ersten Trimesters ergab 1,00.

Hinsichtlich kardiovaskulärer Malformationen ergab die Prävalenz in der Bupropion Gruppe im ersten Trimester 10,7. Bei Vergleich mit anderen Antidepressiva im ersten Trimester (Prävalenz 10,8) bzw. mit Bupropion außerhalb des ersten Trimesters (Prävalenz 9,5) ergab sich ein AOR von 0,97 bzw. 1,07.

Die vorgefundenen Resultate implizieren keine Hinweise auf eine vermeintliche Teratogenität bezüglich einer Bupropion Exposition während des ersten Trimesters, da die Prävalenz von Malformationen bzw. das AOR im Verhältnis zu den vergleichenden Gruppen keine signifikante Steigerung vorweisen konnte.

Chun-Fai-Chan et al. [21] thematisierten in ihrer Publikation ebenfalls die Rolle der Bupropion Exposition in der Schwangerschaft.

In dieser prospektiven, komparativen Studie wurden zwei vergleichende Gruppen angelegt und der Bupropion exponierten Gruppe gegenübergestellt, wobei sich in einer Gruppe Frauen befanden, die von anderen Antidepressiva zur Therapie ihrer depressiven Symptomatik Gebrauch machten und in der anderen Schwangere, die keinen bekannten teratogenen Substanzen ausgesetzt waren. Die Probandinnen wurden anhand diverser Kriterien wie dem Alter, dem Alkohol Konsum und dem Nikotinabusus der Bupropion exponierten Gruppe angepasst. Ein zusätzlicher Vergleich wurde zwischen Frauen angefertigt, die Bupropion zur Therapie einer Depression oder als Therapie zur Nikotinentwöhnung einnahmen und mit der nonteratogenen Gruppe verglichen.

In Summe konnten 136 Schwangere, die Bupropion während des ersten Trimesters einnahmen in die Studie inkludiert werden. Als erster Vergleich wurden alle Bupropion exponierten Schwangeren mit der Gruppe, welche keinen bekannten teratogenen Noxen ausgesetzt waren gegenübergestellt. Dabei konnte eine erhöhte Rate von Fehlgeburten in der Bupropion exponierten Gruppe erkannt werden (14,7% in der Bupropion Gruppe bzw. 4,5% in der nonteratogenen Gruppe). Anschließend wurden Schwangere, welche Bupropion als therapeutisches Mittel gegen Depressionen einnahmen mit jenen die mit anderen Antidepressiva therapiert wurden und mit der nonteratogenen Gruppe im Allgemeinen miteinander verglichen und es konnten keine signifikanten Differenzen festgestellt werden. In einer Subanalyse bezüglich Fehlgeburten wurden die Gruppen, denen einerseits Bupropion zur Therapie einer Depression, andererseits zur Raucherentwöhnung verabreicht wurden und die nonteratogene Gruppe miteinander verglichen. Die Raten an Fehlgeburten waren in der

Depressions und in der Raucher Gruppe (15,4% bzw. 16,2%) beide beträchtlich gesteigert im Vergleich zur nonteratogenen Gruppe (4,5%).

Die statistischen Ergebnisse dieser Studie deuten auf keine Assoziationen einer Bupropionexposition in der Schwangerschaft und etwaigen Vermutungen über erhöhte Malformationsraten hin, wobei die erhöhte Quote an Fehlgeburten in der Bupropion exponierten Gruppe als auffällig zu bezeichnen ist.

In der bereits auf Seite 31 erwähnten Metaanalyse von Einarson et al. [18] konnte kein gesteigertes Risiko bezüglich der Ausbildung kongenitaler Malformationen in Verbindung mit einer Exposition von Bupropion ermittelt werden.

Tabelle 4: Studien über Noradrenalin Dopamin Reuptake Inhibitoren

Autor/Jahr	Gruppeneinteilung	AD Exposition	Ergebnisse
<i>Cole et al. (2007)</i>	1213 mit Bupropion während des ersten Trimesters exponierte Neugeb. / 1049 mit Bupropion außerhalb des ersten Trimesters exponierte Neugeb. / 4743 mit einem anderen AD während des ersten Trimester exponierte Neugeb.	Bupropion	keine signifikanten Auffälligkeiten
<i>Chun-Fai Chan et al. (2005)</i>	136 mit Bupropion während des ersten Trimesters exponierte Neugeb. / 133 nonteratogen exponierte Neugeb. / 89 mit einem anderen während des ersten Trimester exponierte Neugeb.	Bupropion	Rate an Fehlgeburten ↑
<i>Einarson et al. (2005)</i>	Metaanalyse (Chan et al., 2004)	Bupropion	keine signifikanten Auffälligkeiten

3.5 Studien über Antipsychotika

Reis et al. [22] beschrieben in ihrer Arbeit den Gebrauch von typischen als auch atypischen Antipsychotika und Lithium in der frühen Schwangerschaft und den damit verbundenen Auswirkungen auf die Schwangerschaft.

Die Autoren erfassten Daten aus dem Swedish Medical Birth Register von 2908 Schwangeren (2971 Neugeborene), wovon die Mehrheit (71%) das Phenothiazin Dixyrazin einnahm. Die Hauptindikation einer Dixyrazin- als auch einer Prochlorphenazin Therapie besteht in dem antiemetischen Effekt dieser Arzneien. Daraufhin teilten die Untersuchenden das Patientinnenkollektiv in zwei Gruppen, in der sich in der einen Schwangere, die von Dixyrazin bzw. Prochlorphenazin Gebrauch machten befanden (n=2260) bzw. in der zweiten Probandinnen, die andere Antipsychotika (Chlorpromazin, Levomepromazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thioridazin, Haloperidol, Melperon, Flupentixol, Chlorprotixen, Zuclopenthixol, Pimozid, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Lithium bzw. nicht näher spezifizierte) einnahmen (n=570). Diesen beiden Gruppen wurden zum Vergleich eine Kontrollkohorte (n=95 8729) gegenübergestellt.

Dixyrazin und Prochlorphenazin exponierte Neugeborene zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer frühzeitigen Geburt (OR 1,04), einem niedrigen Geburtsgewicht (OR 1,02) und auch die Rate an kongenitalen Malformationen (OR 0,80 für jede bzw. 0,67 für relativ schwere Malformationen) war niedriger als erwartet. Hingegen dieselben Charakteristika konnten bei der Gruppe, die den anderen Antipsychotika exponiert waren erhöht vorgefunden werden (OR für Frühgeburt 1,73; für niedriges Geburtsgewicht 1,67), wobei auch bei näherer Betrachtung bei kongenitalen Malformationen (OR 1,31 für jede bzw. 1,52 für relativ schwere Malformationen) eine Steigerung verzeichnet werden konnte. Unter den kongenitalen Malformationen repräsentieren die kardiovaskulären Malformationen die größte Gruppe, deren Risiko zwar gesteigert aber nicht signifikant erhöht war (OR 1,43). Die Mehrheit der kardiovaskulären Malformationen stellten Septumdefekte des Vorhofs bzw. des Ventrikels, zudem wurden 5 Fälle von Hypospadien bzw. 2 Fälle einer Spina bifida ersichtlich. 79 Frauen berichteten über einen Gebrauch von Lithium während der

Schwangerschaft, davon konnte bei 8 Neugeborenen eine kongenitale Malformation diagnostiziert werden, wobei es sich in 4 Fällen um kardiale Defekte handelte (5,1%). Neugeborene, welche Antikonvulsiva exponiert wurden bzw. denen teratogene Wirkungen nachgewiesen werden konnten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die vorgefundenen Ergebnisse deuten zwar auf ein gesteigertes Risiko angeborener Malformationen hin, jedoch konnten keine signifikanten Auffälligkeiten erkannt werden. Den Autoren nach sollte bei Abwägung der Risiken der Nutzen einer antipsychotischen Therapie in den Vordergrund gestellt werden.

Newport et al. [23] beschrieben in ihrer Arbeit die Auswirkungen eines Gebrauchs atypischer Antipsychotika in den fortgeschrittenen Stadien der Schwangerschaft und die damit verbundenen Konzentrationen, die die Plazentaschranke passierenden Arzneien.

Eine Probandinnengruppe wurde aus dem sogenannten Emory Woman`s Health Program, nach vorheriger Unterzeichnung des informed consent und Erfüllung der erforderlichen Bedingungen des Studiendesigns erhoben, wobei nach dem Ausschluss zweier Probandinnen 54 Probandinnen am Ende der Selektion in der Studienkohorte verblieben. Davon erhielten 13 Teilnehmerinnen eine Medikation mit Haloperidol, 14 mit Olanzapin, 21 mit Quetiapin und 6 mit Risperidon. Das Durchschnittsalter betrug 30,7 Jahre. Die psychiatrischen Erstdiagnosen der Probandinnen inkludierten 28 bipolare Störungen, 14 psychotische Störungen, 10 depressive Störungen und 2 Angststörungen und nur 27,8% der Kohorte erhielten eine medikamentöse Monotherapie. Die Passage der Plazentaschranke der Pharmaka wurde mittels des Verhältnisses der Konzentrationen des Plasmas der Nabelschnurvene (ng/ml) und des maternalen Plasmas (ng/ml) dargestellt. Es konnten jedoch nur 50 der 54 berechneten Ratios für die Studie verwendet werden.

Die gewonnenen Ratios bezüglich der plazentaren Passage der Antipsychotika betrugen 72,1% für Olanzapin, 65,5% für Haloperidol, 49,2% für Risperidon und

24,1% für Quetiapin. Die plazentare Passage von Quetiapin war im Vergleich zu Haloperidol und Olanzapin signifikant erniedrigt.

Hinsichtlich schwangerschaftsbezogener Komplikationen konnten 4 Frühgeburten (3 unter der Exposition von Olanzapin, 1 unter der Exposition von Quetiapin), 6 Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 2500g (4 unter der Exposition von Olanzapin, 1 unter Quetiapin und 1 unter Risperidon), 2 Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von über 4000g (1 unter der Exposition von Haloperidol und eines unter Olanzapin), 6 Neugeborene die in einer Intensivstation behandelt werden mussten (4 unter der Exposition von Olanzapin, 2 unter Quetiapin), 7 Neugeborene mit kardiovaskulären Komplikationen (2 unter der Exposition der Haloperidol, 3 unter Olanzapin, 2 unter Quetiapin), 12 Neugeborene mit respiratorischen Komplikationen (1 unter der Exposition mit Haloperidol), 4 unter Olanzapin, 7 unter Quetiapin) und 2 Neugeborene mit Hypotonie (1 unter der Exposition von Haloperidol, 1 unter Olanzapin) erfasst werden.

Alle vier in der Studie verwendeten Antipsychotika zeigten ein unterschiedliches Verhalten hinsichtlich der plazentaren Passage. Quetiapin erwies sich in den erhobenen Daten dieser Studie als der die Plazentaschranke am geringsten übertretende Wirkstoff. Das Resultat dieser Studie demonstriert eindeutig, dass der plazentare Transfer von atypischen Antipsychotika ausreichend ist um genügend nachweisbare Plasmakonzentrationen in der Nabelschnurvene zu produzieren und erlaubt einen Vergleich der Konzentrationsverhältnisse typischer und atypischer Antipsychotika.

Mckenna et al. [24] erörtern in ihrer Studie den Schwangerschaftsverlauf bzw. den Schwangerschaftsausgang von Frauen, die während dieser Zeit unter dem Einfluss einer Therapie mit atypischen Antipsychotika standen.

151 Probandinnen, von denen allen eine Exposition im ersten Trimester widerfuhr bzw. von denen 48 während der gesamten Dauer der Schwangerschaft atypischen Antipsychotika exponiert wurden, wurden bei ähnlich bestehenden Verhältnissen des Alters der Probandinnen und dem Gestationsalter einer vergleichenden Kohorte von 151 Schwangeren gegenübergestellt, die zur Zeit der

Schwangerschaft nonteratogenen Substanzen ausgesetzt waren. Frauen mit einer Medikation eines Psychopharmakons bzw. der Diagnose einer psychiatrischen Erkrankung wurden nicht in die vergleichende Kohorte mitaufgenommen. Das primäre Interesse dieser Arbeit galt der Erkundung näherer Zusammenhänge einer Exposition atypischer Antipsychotika und dem gehäuften Auftreten kongenitaler Malformationen. Zudem wurden auch die Raten von Fehlgeburten, Totgeburten, Lebendgeburten, therapeutischen Schwangerschaftsabbrüchen, usw. einer näheren Betrachtung unterzogen.

Von den 151 Probandinnen der Antipsychotika exponierten Kohorte erhielten 60 eine Medikation mit Olanzapin, 49 mit Risperidon, 36 mit Quetiapin und 6 mit Clozapin. Bezüglich des therapeutischen Schwangerschaftsabbruchs konnte in der exponierten Kohorte ein im Vergleich erhöhter Prozentsatz aufgefunden werden (9,9% vs. 1,3%), aber auch eine gesteigerte Rate an Fehlgeburten konnte in der exponierten Kohorte verzeichnet werden (14,5% vs. 8,6%). Als ebenso erwähnenswert gilt der Umstand, dass 10% der exponierten Neugeborenen im Vergleich zu 2% der nicht exponierten Neugeborenen ein niedriges Geburtsgewicht aufwiesen. Eine signifikante Differenz von kongenitalen Anomalien in der exponierten Kohorte (0,9%) im Verhältnis zur vergleichenden Kohorte (1,5%) konnte nicht festgestellt werden. Ansonsten wurden keine auffälligen Unterschiede ersichtlich.

Diese Studie impliziert keine auffälligen Assoziationen einer Exposition atypischer Antipsychotika und einer gesteigerten prozentualen Quote hinsichtlich kongenitaler Malformationen, wobei die erhöhten Raten an Fehlgeburten bzw. an therapeutischen Schwangerschaftsabbrüchen als auffallend zu betrachten sind.

Diav Citrin et al. [25] beschäftigten sich in ihrer prospektiven, kontrollierten Studie mit der Sicherheit der Butyrophenone Haloperidol und Penfluridol bei Verabreichung in der Schwangerschaft.

Dabei verfolgten die Studienautoren den Schwangerschaftsausgang von 188 Haloperidol und 27 Penfluridol exponierten Neugeborenen und verglichen diese mit 631 Neugeborenen einer Kontrollgruppe. Nach Auswertung der gewonnenen

Daten konnte keine Differenz in der Häufigkeit kongenitaler Anomalien zwischen der Haloperidol bzw. Penfluridol exponierten Gruppe (3,4%) und der Kontrollgruppe (3,8%) festgestellt werden. Jedoch wurde auf der Seite der Butyrophenon exponierten Kohorte eine erhöhte Rate an gewollten Schwangerschaftsabbrüchen (8,8% vs. 3,8%) und von Frühgeburten (13,9% vs. 6,9%) vorgefunden bzw. konnte auch ein erniedrigtes Geburtsgewicht (3155g vs. 3370g) beobachtet werden.

Ein gesteigertes teratogenes Risiko konnte in dieser Publikation nicht belegt werden, jedoch sollten die postnatalen Komplikationen bei Verabreichung berücksichtigt werden.

Coppola et al. [26] beschrieben in ihrer Studie die Auswirkungen eines Gebrauchs des atypischen Antipsychotikums Risperidon auf den Schwangerschaftsausgang.

Dazu verfolgten die Autoren sämtliche mit Risperidon assoziierten in der sogenannten Benefit Risk Management Worldwide Safety database verzeichneten Schwangerschaften seit Einführung des Wirkstoffes im Juni 1994 bis zum 31. Dezember 2004. Schlussendlich konnten 714 Risperidon exponierte Schwangerschaften ermittelt werden, wobei Daten von 516 Fällen prospektiv und die der verbleibenden 197 Fälle retrospektiv für die Studie gewonnen werden konnten. Von 68 prospektiv beobachteten Schwangerschaften, deren Verlauf und Ausgang bekannt war, betrug die Raten für kongenitale Malformationen und für Spontanaborte 3,8% bzw. 16,9%, welche laut Studienautoren der Inzidenzrate der Allgemeinbevölkerung entsprachen. Neugeborene von 12 retrospektiv erhobenen Schwangerschaften zeigten größere kongenitale Malformationen und bei Säuglingen von 37 retrospektiv verfolgten Schwangerschaften wurden perinatale Syndrome in Form eines Tremor, Überspanntheit, Irritabilität, Somnolenz, uws. vorstellig.

Coppola et al. konnten in ihrem Review keine Anzeichen eines gesteigerten Risikos bezüglich kongenitaler Malformationen, Fehlgeburten bzw. von perinatalen Syndrome bei einer in utero Exposition von Risperidon verglichen mit der herkömmlichen Inzidenzrate der Allgemeinbevölkerung beobachten.

Tabelle 5: Studien über Antipsychotika

Autor/Jahr	Gruppeneinteilung	Antipsychotikum Exposition	Ergebnisse
Reis et al. (2008)	2260 mit Phenothiazinen exponierte Schwangerschaften / 570 mit anderen AP exponierte Schwangerschaften / 958729 ohne AP exponierte Schwangerschaften	Dixyrazin, Prochlorphenazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thioridazin, Haloperidol, Melperon, Flupentixol, Chlorprotixen, Zuclopentixol, Pimozid, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Lithium	Phenothiazine exponierte Kohorte: keine signifikanten Auffälligkeiten Andere AP exponierte Kohorte: Frühgeburtlichkeit ↑ niedriges Geburtsgewicht ↑ kongenitale Malformationen ↑
Newport et al. (2007)	54 mit AP exponierte Schwangerschaften	Haloperidol, Quetiapin, Olanzapin, Risperidon	Plazentare Passage von Quetiapin im Vergleich zu anderen AP signifikant Verringert
Coppola et al. (2007)	714 Risperidon exponierte Schwangerschaften	Risperidon	keine signifikanten Auffälligkeiten

<p><i>Mckenna et al. (2005)</i></p>	<p>151 AP exponierte Schwangerschaften / 151 ohne AP exponierte Schwangerschaften</p>	<p>Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Clozapin</p>	<p>therapeutischer Schwangerschaftsabbruch ↑ Fehlgeburtlichkeit ↑ niedriges Geburtsgewicht ↑</p>
<p><i>Diav-Citrin et al. (2005)</i></p>	<p>188 Haloperidol und 27 Penfluridol exponierte Neugeborene / 631 ohne AP exponierte Neugeborene</p>	<p>Haloperidol, Penfluridol</p>	<p>Frühgeburtlichkeit ↑ niedriges Geburtsgewicht ↑ Schwangerschaftsabbrüche ↑</p>

3.6 Studien über Phasenprophylaktika und Antikonvulsiva

Nora et al. [27] als auch Weinstein et al. [28] belegten mit Daten aus retrospektiven Studien, in denen bei Frauen, welche während ihrer Schwangerschaft einer Lithiumtherapie ausgesetzt waren und bei welchen ein erhöhtes Ausmaß an kongenitalen Anomalien des Herzens vorgefunden wurde, darunter insbesondere die Ebstein Anomalie, einen möglichen Risikoanstieg für kongenitale Herzdefekte von 8%.

Moore et al. [29] und Cohen et al. [30] erläuterten in ihren Arbeiten die Toxizität von Lithium im Detail. Es finden sich jedoch auch prospektive Studien, die zeigen, dass der Gebrauch von Lithium in der Schwangerschaft möglicherweise mit einem viel geringeren Risiko einhergeht als bisher angenommen, wobei der Risikoanstieg für kardiale Malformationen nur ca. 1% betragen soll.

Källen und Tandberg [31] fanden in ihrer Studie mit 59 exponierten Schwangeren 4 Neugeborene mit kongenitalen Herzfehlern, darunter konnte jedoch keine Ebstein Anomalie verifiziert werden. Jacobsen et al. [32] konnten einen Fall eines Neugeborenen mit einer diagnostizierten Ebstein Anomalie unter einer Kohorte von 148 exponierten Schwangerschaften belegen. Die Rate an kongenitalen Herzdefekten konnte in diesen beiden Studie im Vergleich zu den Kontrollgruppen als nicht erhöht betrachtet werden. Auch Friedman und Polifka [33] konnten bei keinen von 180 Neugeborenen mit einer Ebstein Anomalie eine pränatale Lithium Exposition nachweisen.

Yacobi und Ornoy [34] befassten sich in ihrer Übersichtsarbeit mit diversen Studien inklusive case reports.

In 24 case reports konnten 6 Neugeborene mit kongenitalen Anomalien aufgefunden werden, fünf davon mit kardialen Malformationen, eine davon mit einer Ebstein Anomalie. In den retrospektiven Studien, anhand Daten des sogenannten Lithium Baby Registry, wurden in 225 Fällen 25 mit Malformationen, davon 18 mit kardialen, von denen 6 mit einer Ebstein Anomalie zur Welt kamen. In einer weiteren retrospektiven Studie mit 59 Fällen konnten 7 Neugeborene mit Malformationen, darunter 4 mit kardialen verifiziert werden. Andererseits konnte

keine der prospektiven Studien mit 296 Neugeborenen eine gesteigerte Rate kongenitaler Anomalien belegen. Alle Fall-Kontroll Studien bezüglich einer Ebstein Anomalie fielen negativ aus und keines der 222 Neugeborenen mit einer Ebstein Anomalie und auch keines der 44 Neugeborenen mit einem Verschluss der Trikuspidalklappe standen unter einer bekannten Lithiumexposition.

Angesichts der eingeschränkten Aussagekraft von retrospektiven und Fall-Kontroll Studien bewerten die Autoren das teratogene Potential von Lithium als nicht signifikant und sprechen sich bei bestehender Indikation für einen Einsatz von Lithium in der Schwangerschaft aus, jedoch mit Empfehlung einer Echokardiographie des Foetus um etwaige Malformationen auszuschliessen bzw. um für eine anschließende operative Intervention vorzusorgen.

Viguera et al. [35] thematisierten die möglichen Auswirkungen von Lithium in der Muttermilch beim Stillen der Neugeborenen.

Derzeitige Richtlinien betrachten den Gebrauch von Lithium bei der stillenden Mutter als kontraindiziert, wobei diesen Empfehlungen eine beschränkte Menge an geeigneten Daten zugrunde liegt. In dieser Studie versuchten die Autoren die Lithiumexposition von Säuglingen durch Messungen des Lithiumspiegels im mütterlichen bzw. im kindlichen Serum als auch in der Muttermilch selbst anhand 10 Mutter-Kind Paaren unter Berücksichtigung der kindlichen Nieren- und Schilddrüsenfunktion zu quantifizieren.

Die durchschnittlichen, täglichen Konzentrationen betragen im Serum der Mutter, der Muttermilch und dem kindlichen Serum 0,76; 0,35 und 0,16 meq/liter, wobei jeder einzelne dieser gemessenen Werte verglichen mit dem vorangehenden Wert um ungefähr die Hälfte erniedrigt war. Keine gegenteiligen Vorkommnisse konnten beobachtet werden und Erhöhungen des TSH, des Harnstoffs und des Kreatinins waren gering bzw. kurz vorübergehend.

Die vorgefundenen Daten indizieren eine erneute Beurteilung der gängigen Richtlinien hinsichtlich einer Lithiumtherapie während des Stillens, da keine

negativen Effekte beobachtet werden konnten und die erfassten Lithiumspiegel niedrig bzw. gut toleriert wurden.

Tabelle 6: Studien über Lithium

Autor/Jahr	Gruppeneinteilung	Ergebnisse
<i>Nora et al. (1974)</i> <i>Weinstein et al. (1979)</i>		möglicher Risikoanstieg ca. 8%
<i>Källen et Tandberg (1983)</i>	59 mit Lithium exponierte Schwangerschaften	4 Neugeborene mit kongenitalen Anomalien / keine Ebstein Anomalie
<i>Jacobson et al. (1992)</i>	148 mit Lithium exponierte Schwangerschaften	1 Falle eines Neugeborenen mit einer diagnostizierten Ebstein Anomalie
<i>Friedman et Polifka (2000)</i>	180 Neugeborene mit einer diagnostizierten Ebstein Anomalie	keine pränatale Lithium Exposition nachweisbar

<p><i>Yacobi et Ornoy (2008)</i></p>	<p>Metaanalyse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 24 case reports: 6 mit kongenitalen Anomalien, 5 davon mit kardialen Anomalien, 1 Ebstein Anomalie • retrospektive Studien: 225 Fälle: 25 mit Malformationen, davon 18 mit kardialen, 6 Ebstein Anomalien, 59 Fälle: 7 mit Malformationen, 4 mit kardialen Malformationen • prospektive Studien: 296 Fällen: keine gesteigerte Rate kongenitaler Malformationen • Fall-Kontroll Studien: 222 Neugeborene mit einer diagnostizierten Ebstein Anomalie und 44 Neugeborene mit einem diagnostizierten Verschluss der Trikuspidalklappe – keine pränatale Lithium Exposition nachweisbar
<p><i>Viguera et al. (2007)</i></p>	<p>10 Mutter Kind Paare</p>	<p>keine negativen Effekte, erfasste Lithiumspiegel niedrig bzw. gut toleriert</p>

Die Arbeit von Page B. Pennell [36] thematisiert den aktuellen Wissensstand bezüglich einer Therapie mit Antiepileptika (AEDs) während der Schwangerschaft.

Für Neugeborene von Schwangeren, welche an Epilepsie erkrankt sind und mittels AEDs therapiert werden besteht ein erhöhtes Risiko für einen intrauterinen Wachstumsrückstand, kleinere Anomalien, größere kongenitale Anomalien, kognitive Dysfunktionen, Mikrozephalie und Kindessterblichkeit (Hvas et al., [37]; Yerby, [38]; Kaplan et al., [39]; Meador et al., [40]).

Die Prävalenz von größeren, kongenitalen Malformationen beträgt in der Normalbevölkerung 1,6% bis 2,1%, wobei Frauen mit einer bekannten Epilepsie in ihrer Krankengeschichte, welche jedoch keiner AEDs Therapie ausgesetzt wurden ähnliche Raten an größeren, kongenitalen Malformationen aufweisen konnten (Holmes et al., [41]; Meador et al., [40]).

Hinsichtlich eines Vergleiches einer AEDs Poly- und Monotherapie fanden Holmes et al. [41] eine gesteigerte Rate von größeren, kongenitalen Malformationen bei einer AEDs Polytherapie (8,6%) im Gegensatz zur AEDs Monotherapie (4,5%). Artama et al. [42] verglichen das Risiko für kongenitale Malformationen für Neugeborene, deren Mütter an Epilepsie litten und mit AEDs therapiert wurden zu Frauen, die eine Medikation mit AEDs vor der Konzeption absetzten. Es wurde dabei eine signifikante Steigerung an Malformationen bei maternaler AEDs Exposition verzeichnet (OR 1,70), verglichen mit einer nicht exponierten Gruppe von Frauen mit bekannter Epilepsie. In dieser Studie wurde auch ersichtlich, dass das Risiko für Neugeborene, deren Mütter Valproinsäure (VPA) entweder als Monotherapie (OR 4,18) oder in Kombination einer Polytherapie (OR 3,54) einnahmen erheblich gesteigert war, verglichen mit nicht exponierten Schwangeren und dass Polytherapien ohne VPA nicht mit einer gesteigerten Rate an kongenitalen Malformationen assoziiert werden konnten. In einer Studie des sogenannten UK Pregnancy Register von Morrow et al. [43] wurde ebenfalls eine gesteigerte Rate an Malformationen bei AEDs Polytherapien (RR 2,52) im Vergleich zu nicht exponierten Schwangeren mit Epilepsien als auch wiederum im Vergleich von AEDs Poly- zu Monotherapien verzeichnet. Dean et al. [44] demonstrierten in ihrer Arbeit ebenfalls ein erhöhtes Risiko hinsichtlich Polytherapie versus Monotherapie (OR 2,78). In einer prospektiven Studie von

Dravet et al. [45] zeigte sich ebenfalls, dass die Rate an Malformationen bei Neugeborenen, welche einer Polytherapie exponiert waren als erhöht vorgefunden wurde (15%) als bei jenen die einer Monotherapie ausgesetzt waren (5%).

Artama et al. [42] deuteten in ihrer oben bereits erwähnten Arbeit bei dem Vergleich einer Mono- und Polytherapie mit VPA auf das teratogene Potential von Valproinsäure hin. Aber auch in der Studie des sogenannten UK Pregnancy Register von Morrow et al. [43] wurde nachgewiesen, dass eine Polytherapie mit VPA ein höheres Risiko für Malformationen beinhaltet als solche ohne VPA (OR 2,49%). Auch im Falle einer Monotherapie konnte ein erhöhtes Risiko für Malformationen für VPA exponierte Schwangerschaften (6,2%) im Vergleich zu Carbamazepin vorgefunden werden (2,2%). Darüberhinaus konnte eine geringere Anzahl an größeren Malformationen bei Lamotrigin exponierten Schwangerschaften als im Vergleich zu VPA exponierten Schwangerschaften verzeichnet werden, wobei die Differenz als nicht signifikant zu betrachten ist. Eine Studie des North American AED Pregnancy Registry von Wyszynski et al. [46] zeigt, dass eine VPA Monotherapie im ersten Trimester in durchschnittlich 10,7% der Fälle zu größeren Malformationen führt, im Vergleich zu Monotherapien mit anderen AEDs bei denen eine Rate von durchschnittlich 2,8% angeführt wird. Auch das Australian Pregnancy Registry demonstriert ebenfalls in Studien von Vajda et al. [47] und Vajda & Eadie [48] ein erhöhtes Risiko mit einer VPA Exposition verglichen mit anderen Monotherapien. Zusätzlich wurde in den vorangegangenen Studien ein mögliches Dosis-Wirkung Prinzip angedeutet, da die Inzidenz von Malformationen mit VPA Dosen über 1,100mg 30,2% betrug, im Vergleich zu Dosen unter 1,100mg jedoch nur 3,2%. In den Studien von Morrow et al. [43] wurde ebenfalls die Dosierung von VPA einer näheren Betrachtung unterzogen mit dem Ergebnis, dass eine Medikation von VPA mit über 1,000mg täglich in eine Malformationsrate von 9,1% resultierte, dass jedoch bei geringeren Dosen die Inzidenz 5,1% betrug.

In einer Analyse von Samrén et al. [49] betrug das relative Risiko für größere Malformationen bei einer Carbamazepin (CBZ) Monotherapie 4,9. Holmes et al. [41] publizierten eine Studie, in der die Häufigkeit von größeren Malformationen, von Störungen der Wachstumsentwicklung und von Mikrozephalie in der 58

Neugeborenen umfassenden Kohorte, welche einer CBZ Monotherapie exponiert waren, erhöht vorgefunden wurde. Matalon et al. [50] befassten sich in ihrem Review mit prospektiven Studien bezüglich einer Carbamazepin Exposition und ihren Auswirkungen. Dabei zeigte sich, dass unter 1255 CBZ exponierten Neugeborenen 85 (6,7%) mit einer größeren, kongenitalen Malformation verifiziert werden konnten, im Vergleich zu 88 (2,34%) mit einer diagnostizierten kongenitalen Malformation von 3756 Neugeborenen der Kontrollkohorte. Das Risiko einer größeren kongenitalen Malformation besteht vor allem bei dem Gebrauch von CBZ kombiniert in einer Polytherapie mit einer Risikorate von 18,8% verglichen mit einer Rate von 5,28% bei Exposition einer CBZ Monotherapie. Die UK Pregnancy Register Studie von Morrow et al. [43] berichtet jedoch von keinem erhöhten Risiko für größere kongenitale Malformationen bei CBZ Exposition und eine CBZ Exposition war unter allen Monotherapien mit dem geringsten Risiko behaftet.

Hinsichtlich des Wirkstoffs Phenobarbital (PB) konnten aus dem bereits erwähnten North American AED Pregnancy Register in der Studie von Holmes et al. [51] prospektive Daten für PB gewonnen werden. Dabei konnten 5 Neugeborene von 77 exponierten Schwangeren mit einer kongenitalen Malformation identifiziert werden (6,5%), was verglichen mit der Hintergrundinzidenzrate dieses Pregnancy Register (1,62%) ein relatives Risiko von 4,2 bedeutet. Zwei andere Studien von Canger et al. [52] und Arpino et al. [53] belegten außerdem ein erhöhtes Risiko für kardiale Defekte im Falle einer PB Exposition während der Schwangerschaft.

Im Australian Pregnancy Register von Vajda et al. [47] und Vajda und Eadie [48] wurde für den Wirkstoff Phenytoin (PHT) eine Malformationsrate von 4,7% angegeben. Die Malformationsraten von anderen Studien variieren zwischen 3,4 und 10,7% (Samrén et al., [49], [54]; Holmes et al., [41]; Meador et al., [55]; Morrow et al., [43]). Eine Studie von Puho et al. [56] zeigte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Gaumenspalte unter einer Exposition von Phenytoin.

Bezüglich einer Lamotrigin (LTG) Exposition im ersten Trimester einer Schwangerschaft konnte in einer Studie von Holmes et al. [57] des North American AED Pregnancy Registry eine Malformationsrate von 2,3% mit einem

relativem Risiko von 1,4 im Vergleich mit einer externen Kohorte statistisch ermittelt werden. Darüberhinaus konnten die Autoren in dieser Publikation ein gesteigertes Risiko einer angeborenen Lippen- bzw. Gaumenspalte nachweisen, welches mit einer Häufigkeit von 0,73% und einem relativen Risiko von 10,4 angegeben wurde. Morrow et al. [43] berichten in ihrer Arbeit von einer Malformationsrate von 3,2% bei Lamotrigin exponierten Schwangerschaften, wobei auch die verabreichte Dosis einen Einfluss auf das gesteigerte Risiko laut Studienautoren haben soll, da bei Dosierungen von mehr als 200mg pro Tag die Häufigkeit von Malformationen auf 5,4% anstieg. Cunnington et al. [58] hingegen konnten in dem sogenannten International Lamotrigine Pregnancy Registry keine signifikanten Auswirkungen einer Lamotrigin Exposition vorfinden.

Abgesehen von Lamotrigin können Antiepileptika der neuen Generation aufgrund der zu seltenen Anwendung als auch der zu geringen Anzahl an größeren Studien noch unzureichend bezüglich ihrer Sicherheit bzw. ihrem teratogenen Potential beurteilt werden.

Mountoris [59] verfolgte die Exposition von Gabapentin (GBP) anhand der Entwicklung von 51 Föten bzw. 44 Lebendgeborenen deren Mütter an Epilepsie oder anderen Störungen erkrankt worden waren. Im Falle einer GBP Monotherapie konnte bei keinem der 11 Neugeborenen eine Malformation diagnostiziert werden. Bei Kombination mit anderen Epileptika, also bei Exposition einer Polytherapie (VPA, PB) wurden zwei Neugeborene mit einer größeren bzw. eines mit einer kleineren Malformation geboren, wobei es aufgrund der geringen Anzahl an ProbandInnen nicht möglich ist definitive Rückschlüsse hinsichtlich der Teratogenität zu ziehen.

Hunt et al. [60] beobachteten in einer Studie des UK Epilepsy and Pregnancy Registry den Ausgang von 117 Levetiracetam (LEV) exponierten Schwangerschaften. Bei drei Neugeborenen wurde eine größere kongenitale Malformation diagnostiziert, wovon jedoch jeder dieser drei Foeten einer AED Polytherapie exponiert wurde.

In einer weiteren Publikation von Hunt et al. [61] des UK Epilepsy and Pregnancy Registry beleuchteten die Autoren den Schwangerschaftsausgang von 203 Schwangerschaften bzw. 178 Lebendgeborenen unter Exposition von Topiramate

(TPM). Im Falle einer Monotherapie betrug die Häufigkeit 4,8%, bei Exposition in Kombination mit einer Polytherapie 11,2%.

Hinsichtlich des Wirkstoffs Oxcarbazepin (OXC) beschrieben Meischenguiser et al. [62] die Auswirkungen von OXC auf 35 Schwangeren im Falle einer Monotherapie und bei 20 Frauen mit einer Polytherapie Exposition. Die Monotherapie exponierten Neugeborenen wurde zur Gänze ohne Malformationen geboren und unter den Polytherapie exponierten Neugeborenen konnte eine größere Malformation bestätigt werden. In einer prospektiven Studie von Sabers et al. [63] konnten zwei von 37 Neugeborenen mit einer größeren Malformation vorgefunden werden, wobei eine Mutter eine OXC Monotherapie erhielt und der zweiten OXC in Kombination mit niedrig dosiertem LTG verabreicht wurde. Eine andere Publikation von Kaaja et al. [64] belegt unter 9 OXC Monotherapie exponierten Neugeborenen eine größere Malformation.

Kondo et al. [65] berichten in ihrer Arbeit nach Beobachtung von 26 Schwangerschaften unter Zonisamid (ZNS) Exposition von 2 bestätigten Fällen einer größeren Malformation, wobei einer dieser Foeten PHT und der andere PHT und VPA ausgesetzt worden waren.

4 Diskussion

Zu Beginn dieser Diskussion, in der diese in den vorangehenden Kapiteln näher betrachteten Studien miteinander verglichen und anschließend erörtert werden, müssen auch die Schwächen und die damit verbundene Limitierung der Aussagekraft dieser Literaturrecherche erwähnt werden. Aufgrund mangelnder Datenvielfalt werden und müssen manche Studien mit einem zum Teil unterschiedlichen Studiendesign, einer jeweils unterschiedlich großen Anzahl an ProbandInnen und einem oftmals inkongruenten PatientInnenkollektiv oder einem unterschiedlich langem follow up gegenübergestellt werden. Jedoch wird versucht die Überschneidungsflächen der verschiedenen Publikationen und die damit verbundenen Ergebnisse dennoch anschaulich zu präsentieren, wobei bedeutende charakteristische Unterschiede der Publikationen nochmals kurz Erwähnung finden.

Perinatale Komplikationen bei Exposition tricyklischer Antidepressiva konnten in zwei ([7],[9]) der vier näher beleuchteten Studien erhöht vorgefunden werden. Um den vorgefundenen Ergebnisse dieser beiden Studien eine größere Bedeutung beizumessen gilt der Umstand zu betonen, dass es sich bei diesen beiden Studien um zwei Publikationen handelt, in denen die Anzahl exponierter Probandinnen im Vergleich zu den beiden anderen Studien größer ist und, dass es sich bei der Studie von Davis et al. [7] um die derzeit aktuellste handelt. Eine erhöhte Rate perinataler Komplikationen ist aufgrund der vorhandenen Datenlage anzunehmen. Kongenitale Malformationen konnten in der Studie von Davis et al. [7] leicht erhöht vorgefunden, in der zweiten [9] sich damit näher befassenden Studie jedoch nicht nachgewiesen werden. Hier scheint eine suffiziente Datenlage nicht gegeben um eine zuverlässige Bewertung des teratogenen Potentials abgeben zu können.

Bezüglich der Auswirkungen einer SSRI Exposition auf das Neugeborene scheint im Allgemeinen ein erhöhtes teratogenes Potential nicht gegeben. Das Studiendesign der Publikationen von Louik et al. [12], Alwan et al. [13] und Malm et al. [16] verfügte zumeist über eine relative große Anzahl an Probandinnen und auch die Aktualität der drei Studien scheint gegeben, weshalb die Aussagekraft dieser Studien als bedeutsam gegeben erscheint. Die dabei beobachteten

Steigerungen können als nicht signifikant betrachtet werden. Der Wirkstoff Fluoxetin wurde in den Studien von Diav-Citrin et al. [11] und von Alwan et al. [13] einer näheren Betrachtung unterzogen und mit einem erhöhten Risiko zur Ausbildung kardiovaskulärer Anomalien bzw. einer Kraniosynostosis in Verbindung gebracht, jedoch können diese Risikoanstiege als nicht erheblich betrachtet werden.

Im Falle des Wirkstoffs Paroxetin konnten in fünf der sechs Studien relevante Bezüge zu kongenitalen Anomalien hergestellt werden, wiederum sprechen hier die Aktualität der Studien, welche aus den Jahren 2006 bis 2008 datieren und die durchgehend vorhandene Größe der exponierten und vergleichenden Kohorten eine bedeutsame Rolle um die Relevanz der Aussagekraft dieser Studien zu stützen. Die Ergebnisse der Studien von Diav-Citrin et al. [11], Louik et al. [12], Alwan et al. [13], Cole JA, Ephross SA et al. [14] und Berard et al. [15] sollten meiner Meinung nach Anlass geben, von einer Anwendung von Paroxetin in der Schwangerschaft Abstand zu nehmen und die Möglichkeit alternativer Therapien in Betracht zu ziehen.

Die Arbeit von Lennestål et al. [17] aus dem Jahre 2007 als auch die Publikation von Einarson et al. [18], einer Metaanalyse von 2005 und Einarson et al. [2001] thematisierten die Exposition von Antidepressiva der zweiten Generation bzw. von SNRI und NRI und wurden bezüglich etwaiger Korrelationen hinsichtlich einer Exposition der angeführten Wirkstoffe und dem Auftreten kongenitaler Wirkstoffe nicht fündig, abgesehen von diversen postnatalen Komplikationen wie sie analog auch bei SSRI Exposition beobachtet werden konnten. Angesichts der Aktualität der Studie und der Größe der Kohorten scheint die Aussagekraft dieser Publikationen gegeben zu sein und es scheinen keine Hinweise bezüglich einer Gefährdung des Neugeborenen bei Verabreichung der besagten Medikamente in den besagten Studien auf, die Anlass für eine kritische Haltung hinsichtlich einer Anwendung in der Schwangerschaft geben könnten.

In Bezug nehmend auf Noradrenalin Dopamin Reuptake Inhibitoren konnten drei Studien von Cole et al. [20], Chun-Fai-Chan et al. [21] und auch Einarson et al. [18] keine Hinweise über eine mögliche Teratogenität geben. Hierbei sticht insbesondere die Studie von Cole et al. [20] hervor, da die Größe der exponierten

und vergleichenden Gruppen im Vergleich die beiden anderen übertrifft und bei der es sich nebenbei um die aktuellste handelt. Zudem sollte angemerkt werden, dass es sich bei den Studien von Cole et al. [20] und Chun-Fai-Chan et al. [21] um Studien handelt, deren Hauptaugenmerk und primäres Interesse nur dem Wirkstoff Bupropion galt und nur dieses Wirkstoff in den beiden Studien näher begutachtet wurde. Einzig das deutlich erhöhte Vorkommen an Fehlgeburten in der Studie von Chun-Fai-Chan et al. [21] beeinträchtigt die Möglichkeit einer unbedenklichen Gabe von Bupropion in der Schwangerschaft, wobei diese erhöhte Rate bei der umfangreicheren Studie von Cole et al. [20] nicht erkannt wurde.

Reis et al. [22] und Mckenna et al. [24] explorierten in ihren beiden Studien die Folgen einer Exposition derselben Antipsychotika, wobei beide ein erhöhtes OR bezüglich perinataler Komplikationen bzw. Reis et. al. [22] zusätzlich noch ein erhöhtes Risiko hinsichtlich kongenitaler Malformationen verzeichnen konnten. Es sollte jedoch betont werden, dass die gesteigerten Raten perinataler Komplikationen in der Studie von Reis et al. [22] als nicht signifikant zu betrachten sind im Gegensatz zu jenen von Mckenna et al. [24]. Als erwähnenswert gilt hierbei die Aktualität der Studie von Reis et al. [22] aus dem Jahre 2008 als auch die große Anzahl an teilnehmenden Probandinnen, welche in die Studie mitaufgenommen wurden. Dieser Studie sollte meiner Meinung nach am meisten Bedeutung zugemessen werden. Eine erhöhte Rate perinataler Komplikationen jedoch eine nicht erhöhte Rate kongenitaler Malformationen wurden in der Studie von Diav-Citrin et al. [25] aus dem Jahre 2005 ersichtlich. In dieser Studie wurden zwar nur die Auswirkungen von Haloperidol und Penfluridol auf das Neugeborene beobachtet, jedoch konnten interessanterweise dieselben perinatalen Komplikationen wie ein vermehrtes Auftreten einer Frühgeburtlichkeit, eines niedrigen Geburtsgewichtes und eine erhöhte Rate an Schwangerschaftsabbrüchen beobachtet werden wie bei den beiden zuvor erwähnten Publikationen. Die Raten kongenitaler Anomalien könnten meiner Meinung nach als zu vernachlässigend angesehen werden, da sich diese Erhöhungen nur selten deutlich von jenen der Kontrollgruppen abhoben. Als jedoch bemerkenswert zu bezeichnend sind die, nahezu in jeder Studie gefundenen erhöhten Raten an perinatalen Komplikationen mit Verweis, im

Unterschied zu den Raten kongenitaler Anomalien, auf die meist doch beträchtlichen Erhöhungen.

Im Falle des Phasenprophylaktikums Lithium konnte anhand der Beurteilung des teratogenen Potentials dieses Wirkstoffs beginnend von ersten Studien von Nora et al. [27] und Weinstein et al. [28] aus den Jahren 1974 bzw. 1979 über Studien von Källen und Tandberg [31] und Jacobson et al. [32] der Jahre 1983 bzw. 1992 bis hin zu den aktuellen Publikationen von Friedman und Polifka [33] und Yakoby und Ornoy [34] der zuerst angenommene Risikoanstieg kongenitaler Malformationen von ca. 8% mit der Dauer nach unten korrigiert werden und es lässt sich ableiten, dass das ursächlich angenommene Risiko deutlich überschätzt wurde. Die Bilanz der aktuellsten Publikation von Yakoby und Ornoy [34], einer Übersichtsarbeit aus prospektiven, retrospektiven, Fall-Kontroll Studien und 24 case reports belegt, dass von Lithium keine signifikante Teratogenität ausgeht und dass es bei bestehender Indikation in der Schwangerschaft gegeben werden sollte. Jedoch sollte meiner Meinung nach das Risiko nicht vernachlässigt bzw. unterschätzt werden und sollte im Falle einer Verabreichung, wie von den Studienautoren von Yakoby und Ornoy [34] propagiert, engmaschige Kontrollen wie eine foetale Echokardiographie um kongenitale Malformationen wie eine Ebstein Anomalie auszuschließen nach sich ziehen.

Betreffend der Auswirkungen des Gebrauchs Antiepileptika in der Schwangerschaft konnte eine Exposition von AEDs in der Schwangerschaft eindeutig in den Studien von Hvas et al. [37], Yerby [38], Kaplan et al. [39] und Meador et al. [40] mit einem erhöhten teratogenen Potential assoziiert werden.

Auch eine Exposition einer AED Polytherapie im Vergleich mit einer Monotherapie konnten von Holmes et al. [41], Morrow et al. [43], Dean et al. [44] und Dravet et al. [45] mit signifikanten Unterschieden bezüglich des teratogenen Potentials in Verbindung gebracht werden. Angesichts der Fülle an Publikationen und der übereinstimmenden Resultate ist davon auszugehen, dass eine AED Polytherapie mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem gesteigerten Risiko für das Ungeborene einhergeht.

Dem Wirkstoff Valproinsäure (VPA) konnte in verschiedenen Studien negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft nachgewiesen werden. Artama et al. [42],

Morrow et al. [43], Wyszinski et al. [46] konnten in ihren Studien zumeist deutlich Hinweise für eine nachteilige Beeinflussung des Schwangerschaftsausgangs im Falle einer VPA Exposition auffinden. Darüberhinaus wurde in den Arbeiten von Vajda et al. [47], Vajda & Eadie [48] und Morrow et al. [43] ein Anstieg der Malformationsrate bei Erhöhungen der verabreichten VPA Dosis ersichtlich. Diesen Ansichten ist meiner Meinung nach nichts hinzuzufügen, weshalb dieser Wirkstoff in der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte.

Auch für den Wirkstoff Carbamazepin (CBZ) konnten, abgesehen von der Studie von Morrow et al. [43] eindeutige Beweise bezüglich einer Gefährdung der Schwangerschaft bzw. des Embryos und Foetus ermittelt werden. Die Studien von Samren et al. [49], Holmes et al. [41] und Matalon et al. [50] belegten in ihren Publikationen eindeutig erhöhte Risiken für kongenitale Malformationen, weshalb eine Medikation in der Schwangerschaft meiner Meinung nach nicht befürwortet werden sollte.

Der Wirkstoff Phenobarbital (PB) konnte in den Studien von Holmes et al. [51], Canger et al. [52] und Arpino et al. [53] mit einem erhöhten Risiko assoziiert werden. Für eine endgültige Risikobewertung scheint mir jedoch eine suffiziente Datenvielfalt nicht gegeben bzw. kann meiner Meinung nach über die Teratogenität nur spekuliert werden.

Für Phenytoin (PH) konnten Puho et al. [56] ein erhöhtes Risiko bezüglich des Auftretens einer Gaumenspalte ermitteln und Studien von Vajda et al. [47], Vajda und Eadie [48], Samrén et al. [49], [54], Holmes et al. [41], Meador et al. [40] und Morrow et al. [43] besagen eine variierende Malformationsrate zwischen 3,4% und 10,7%. Auch bei diesem Wirkstoff sollte eine Verabreichung in der Schwangerschaft dringend überdacht bzw. mit dem verantwortlichen Arzt im Zuge einer Beratung abgeklärt werden.

Holmes et al. [57] und Morrow et al. [43] wurden bezüglich einer gesteigerten Malformationsrate bei einer Exposition von Lamotrigin fündig, wobei Morrow et al. eine nahezu Verdoppelung der Häufigkeit kongenitaler Anomalien bei einer Anhebung der Dosierung auf 200mg verzeichnen konnten. Mit diesen Resultaten sollte, meiner Meinung nach ebenfalls von einer Anwendung in der Gestation abgeraten werden.

Mountoris [59] verfolgte Gabapentin (GBP), Hunt et al. [60] Levetiracetam (LEV), Hunt et al. [61] Topiramate, Meischenguiser et al. [62], Sabers et al. [63] und Kaaja

et al. [64] Oxcarbazepin (OXC) und Kondo et al. [65] Zonisamid (ZNS) exponierte Schwangerschaften. Meines Erachtens sind die Informationslage und die Quantität an Studien für diese Wirkstoffe nicht ausreichend und eine Bemessung der jeweiligen Teratogenität käme zu frühzeitig.

5 Literaturverzeichnis

1. Moore KL, Persaud TVN. Embryologie: Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik. 5 Auflage – München; Jena: Elsevier, Urban & Fischer 2007.
2. Klinker R, Pape HC, Silbernagl S. 5. Auflage 2005. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
3. Stauber M, Weyerstahl T. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe 3., aktualisierte Auflage 2007. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
4. Hein L, Lüllmann H, Mohr K. Pharmakologie und Toxikologie 16., vollständig überarbeitete Auflage 2006; Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
5. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Kompendium Praktische Psychiatrie. Wien. New York: Springer-Verlag; 2007.
6. Geisslinger G, Kroemer H-K, Mutschler E, Ruth P, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart 2008.
7. Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Platt R. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16(10): 1086-94
8. Paerson KH, Nonacs RM, Viguera AC, Heller VL, Petrillo LF, Brandes M, Hennen J, Cohen LS. Birth Outcomes Following Prenatal Exposure to Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(8): 1284-9
9. Källen B. Neonate Characteristics After Maternal Use of Antidepressants in Late Pregnancy. *Archives of Pediatrics Adolescent Medicine* 2004; 158(4): 312-6
10. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of Prenatal Antidepressant Exposure. *Am J Psychiatry* 2002; 159(12): 2055-61
11. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, Clementi M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C, Ornoy A, Paroxetine and Fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre,

- controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66(5): 695-705
12. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356: 2675–83
 13. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med*. 2007
 14. Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS, Walker AM. Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Nov; 16(11): 1181-3
 15. Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-André M, Oraichi D. First trimester exposure of paroxetine and the risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2007 Feb; 80(1): 18-27
 16. Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005 Dec; 106(6): 1289-96
 17. Lennestål R, Källén B. Delivery Outcome in Relation to Maternal Use of Some Recently Introduced Antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27(6): 607-13
 18. Einarson TR, Einarson A. Newer Antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14(12):823-7
 19. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, Voyer Lavigne S, Brochu J, Chambers C, Mastroiacovo P, Addis A, Matsui D, Schuler L, Einarson TR, Koren G. Pregnancy. Outcome Following Gestational Exposure to Venlafaxine: A Multicenter Prospective Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(10): 1728-30
 20. Cole JA, Modell JG, Haight BR, Cosmatos IS, Stoler JM, Walker AM. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16(5): 474-84
 21. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayez I, Kalra S, Voyer-Lavigne S, Boshier A, Shakir S, Einarson A. Pregnancy Outcome of Women Exposed to

- Bupropion During Pregnancy: A Prospective Comparative Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(3):932-6
22. Reis M, Källèn B. Maternal Use of Antipsychotics in Early Pregnancy and Delivery Outcome. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28(3): 279-88
 23. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S, Knight BT, Gibson BB, Viguera AC, Owens MJ, Nemeroff CB, Stowe ZN. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry.* 2007; 164(8):1214-20
 24. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, Levinson A, Zipursky RB, Einarson A. Pregnancy Outcome of Women Using Atypical Antipsychotic Drugs: A Prospective Comparative Study. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66(4): 444-9
 25. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, Clementi M, Ornoy A. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2005 Mar; 66(3): 317-22
 26. Coppola D, Russo LJ, Kwartá RF Jr, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy. pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf.* 2007; 30(3): 247-64
 27. Nora JJ, Nora AH, Towes WH. Lithium, Ebstein`s anomaly and other congenital heart defects. *Lancet* 1974; 2: 594-595
 28. Weinstein MR. Lithium teratogenesis In: Cooper TB, Gershon S, Kline NS, Schou M, editors. *Lithium controversies and unresolved issues.* Amsterdam: Excerpta Medica. 1979; 432–446
 29. Moore JA. IEHR Expert Scientific Committee. An assessment of lithium using the IEHR evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 175-210
 30. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW. A reevaluation of the risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271: 146-150
 31. Källèn B, Tandberg A. Litium and pregnancy: a cohort on manic depressive women. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 68: 134-139

32. Jacobsen SJ, Jones K, Johnson K, Geolin L, Kaur P, Sahn D, Donnerfeld AE, Rieder M, Santelli R, Smythe J, Pastuszak A, Einsarson T, Koren G. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; 339: 530-533
33. Friedman JM, Polifka JE. Teratogenic effects of drugs: a resource for clinicians (TERIS), 2nd edition. Baltimore: John Hopkins University Press 2000. p ix-x
34. Yacobi S, Ornoy A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2008; 45(2): 95-106. Review
35. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, Stowe Z, Whitfield T, Mogielnicki J, Baldessarini RJ, Zurick A, Cohen LS. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry* 2007 Feb; 164(2): 342-345
36. Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: what is known and which AEDs seem to be safest? *Epilepsia* 2008 Dec; 49 Suppl 9: 43-55
37. Hvas C, Henriksen T, Ostergaard J, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:896–902.
38. Yerby Ms. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 21-31
39. Kaplan PW, Norwitz ER, Ben Menachem E, Penell PB, Druzin M, Robinson JN, Gordon JC. Obstetric risks for women with epilepsy during pregnancy. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 283-291
40. Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, Gordon JC, Tomson T, Kaplan PW, Holmes GL, French JA, Hauser WA, Wells PW, Cramer JA, HOPE Work Group. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology* 2008; 71: 1109-1117
41. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132-1138
42. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64: 1874-1878

43. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193-198
44. Dean J, Hailey H, Moore S, Lloyd D, Turnpenn P, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet* 2002; 39: 251-259
45. Dravet C, Julia C, Legras C, Magaudda A, Guerrini R, Genton P, Soulayrol S, Giraud N, Mesdjian E, Trentin G. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology* 1992; 42 (4 Suppl. 5): 75-82
46. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 961-965
47. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, Eadie MJ. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of antiepileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 854-858
48. Vajda FJ, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 137-143
49. Samrén E, van Duijn C, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, Mannagetta GB, Deichi AW, Gaily E, Granstrom ML, Meinardi H, Grobbee DE, Hofman A, Janz D, Lindhout D. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 981-990
50. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 9-17
51. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004; 61: 673-678
52. Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Vignoli A, Mamoli D, Palmieri C, Molteni F, Granata T, Hassibi P, Zamperini P, Pardi G,

- Avanzini G. Malformations in Offspring of Women with Epilepsy: A Prospective Study: *Epilepsia* 1999; 40(9):1231-6
53. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla E, Cocchi G, Cornel MC, deVigan C, Lancaster PA, Merlob P, Sumiyoshi Y, Zampino G, Renzi C, Rosano A, Mastroiacovo P. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; 41: 1436-1443
54. Samrén E, van Duijn C, Christiaens G, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drugs regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46: 739-746
55. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, Mawer G, Pennell PB, Smith JC, Wolff MC. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006; 67: 407-412
56. Puho EH, Szunyogh M, Metneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44: 194-202
57. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman LH, Wong SL, Wyszinski DF. Increased risk frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008; 70: 2152-2158
58. Cunnington M, Ferber S, Quartey G. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia* 2007; 48; 1207-1210
59. Mountoris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 310-317
60. Hunt S, Craig J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Morrison PJ, Morrow J. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2006; 67: 1876-1879
61. Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Morrison PJ, Morrow J, Craig J. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008; 71: 272-276

62. Meischenguiser R, D`Giano CH, Ferraro SM. Oxcarbazepin in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 163-167
63. Sabers A, Dam M, Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue FM, Alving J, Dahl M, Ankerhus J, Mouritzen DA. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 9-13
64. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 575-579
65. Kondo T, Kaneko S, Amano Y, Egawa I. Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. *Epilepsia* 2004; 37: 1242-1244

Seite gesperrt

Famulaturen:

Seite gesperrt