

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

**Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit:  
Dynamik der Wirkstoffspiegel in Schwangerschaft und Stillzeit und  
Auswirkungen auf das Neugeborene**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Lara van Braam  
aus Stuttgart

Würzburg, Mai 2023

Rigorosum am 12.10.2023

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Referentin: Prof. Dr. med. Sarah Kittel-Schneider

Koreferentin: Prof. Dr. med. Helga Stopper

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Schwangerschaft als außergewöhnliche Phase	1
1.2	Psychische Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit	2
1.3	Therapie	5
1.3.1	Therapieoptionen	5
1.3.2	Psychopharmakotherapie	6
1.4	Klinische Relevanz der Studie	16
1.5	Zielsetzung der Studie	17
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1	Studiendesign und Studienablauf	17
2.2	Versuchsaufbau	18
2.3	Berechnung der Konzentrationsverhältnisse	21
2.4	Statistische Analyse	22
2.5	Datenschutz	22
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1	Übersicht der Medikamenten-Serumspiegel Schwangerschaft vs. postpartum	24
3.2	Detaillierte Analyse der TDM-Daten im Verlauf der Schwangerschaft	25
3.2.1	Betrachtung aller Medikamente gemeinsam	25
3.2.2	Betrachtung differenziert nach hepatischer Verstoffwechslung	25
3.2.3	Betrachtung der einzelnen Medikamente	26
3.3	Detaillierte Analyse der TDM-Daten postpartum	28
3.4	Geburt und Entwicklung der Kinder	30
3.5	Soziobiographische und psychosoziale Daten	31
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>32</b>
4.1	Diskussion der Ergebnisse im Kontext des aktuellen Forschungsstandes	32
4.2	Limitationen der Studie	47
4.3	Fazit	50
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>51</b>
5.1	Deutsche Zusammenfassung	51
5.2	Englische Zusammenfassung	52
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>Appendix</b>		
I	Abkürzungsverzeichnis	
II	Abbildungsverzeichnis	
III	Tabellenverzeichnis	
IV	Danksagung	
V	Veröffentlichungen	

# 1 Einleitung

## 1.1 Schwangerschaft als außergewöhnliche Phase

Schwangerschaft und Stillzeit gehen mit physiologischen Besonderheiten sowohl für die Schwangere als natürlich auch für das werdende Leben einher. Weitreichende Veränderung des weiblichen Körpers wie auch des weiblichen Gehirns bereiten die Mutter auf die Anforderungen der Schwangerschaft und Mutterschaft vor. Hierunter zählen unter anderem wesentliche Veränderungen des Sexualhormonhaushaltes, der Stressphysiologie (HPA-Achse) und des Immunsystems. [1] Obwohl insbesondere die veränderte Stressphysiologie die Mutter und das Ungeborene physisch und psychisch widerstandsfähiger gegen negative Einflüsse macht [2, 3], stellt die Schwangerschaft eine vulnerable Zeit dar. Beispielsweise können durch die physiologisch drastisch erhöhten Sexualhormonspiegel metabolische Entgleisungen (z.B. Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie) als auch mentale Erkrankungen wie Depression getriggert werden. [1] Das psychische Wohlbefinden wird in dieser Phase zudem von spezifisch schwangerschaftsassozierten Faktoren wie etwa Geplantheit und Gewolltheit der Schwangerschaft, Unterstützung im partnerschaftlichen und sozialen Umfeld, demografischer und finanzieller Situation und anderer emotionaler und kognitiver Faktoren wie Ängste um das Wohlbefinden des Kindes oder Bedenken bezüglich Bewältigung der Aufgaben der Elternschaft beeinflusst. [1]

Auch das Ungeborene erlebt in dieser Zeit drastische Veränderungen, es durchläuft eine so rasante Entwicklung wie nie mehr im Leben. Diese Plastizität macht es jedoch auch sehr anfällig für schädigende Einflüsse wie beispielsweise Infektionen, Noxen oder auch maternalen Stress. [1]

Gründliche und regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen in dieser Zeit sind nicht nur für das körperliche Wohl von Mutter und Kind wichtig, insbesondere muss auch das psychische Wohlbefinden der Mutter im Blick behalten werden.

## 1.2 Psychische Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit

Psychische Störungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen während Schwangerschaft und junger Mutterschaft. Sie können sich entweder als Rezidiv auf dem Boden vorbestehender Erkrankungen mit oder ohne Zusammenhang zu vergangenen Schwangerschaften oder auch als Neuerkrankung manifestieren. Eine exakte und international einheitliche Definition und Klassifikation für psychische Erkrankungen im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Geburt existiert nicht. Während im angloamerikanischen Raum im DSM-5 (Diagnostischer und statistischer Leitfadens psychischer Störungen, 5. Auflage) zusammenfassend von 'peripartalem Krankheitsbeginn' (in der Schwangerschaft bis 4 Wochen post partum (p.p.)) gesprochen wird [4], findet man in der ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Auflage) nur für postpartal auftretende Erkrankungen dezidierte Ziffern, wobei hier ein Zeitraum von sechs Wochen p.p. definiert wird. [5] In der klinischen Praxis wird dieser Zeitraum häufig weiter gefasst und ein Krankheitsbeginn mit Latenz bis zu sechs Monaten oder sogar bis zu 12 Monaten p.p. wird toleriert. [6] Vor Geburt auftretende Erkrankungen werden mit den F-Diagnosen für psychische Erkrankungen kodiert, mit O99.3 kann zusätzlich der Zeitpunkt des Auftretens näher spezifiziert werden. [5]

Wie auch außerhalb der Peripartalzeit sind vor allem affektive Erkrankungen wie Depressionen und Angststörungen führend. Schwangerschaftsdepressionen treten mit einer Prävalenz von etwa 10-12% auf, postpartale Depressionen (PPD; innerhalb der ersten sechs Monate p.p.) mit etwa 10-15%, unter Einschluss milder Depressionen und depressiver Anpassungsstörungen sind es 19%. [6, 7] Diese Zahlen sind vergleichbar mit der Depressionsprävalenz gleichaltriger, nicht schwangerer Frauen, lediglich in der Postpartalzeit zeigen sich in einigen Studien leicht höhere Prävalenzraten. [6] Risikofaktoren für peripartale Depressionen sind unter anderem Ängstlichkeit in der Schwangerschaft, mangelnde partnerschaftliche und soziale Unterstützung, belastende Lebensereignisse und depressive Vorerkrankungen sowie niedriger sozioökonomischer Status. [8, 9] Bei der PPD sind als Weitere noch die postpartale Stimmungskrise (umgangssprachlich 'Babyblues') sowie Belastungen durch Säuglingspflege und Temperament des Kindes zu nennen. [10]

Die Symptome einer peripartalen Depression unterscheiden sich nicht wesentlich von denen schwangerschaftsunabhängiger Episoden, einzig Panikattacken und starke Ängste wurden häufiger beobachtet. [7] Bei postpartalen Depressionen beobachtet man Schuldgefühle

aufgrund fehlender, ambivalenter oder auch ablehnender Gefühle dem Kind gegenüber. [11] Obgleich werdende Mütter in engem Kontakt mit dem medizinischen Versorgungssystem stehen und schnelle Screening-Methoden für die psychische Belastung in Schwangerschaft und nach Entbindung zur Verfügung stehen, werden psychische Erkrankungen häufig nicht erkannt. [12]

Neben Depressionen sind auch Angststörungen in der Peripartalzeit mit einer Prävalenz von 15% relativ häufig, Angstsymptome geben sogar fast 23% der Schwangeren an. [13] Nicht selten treten Depressionen und Angststörungen begleitend auf. [14] Manche Studien deuten darauf hin, dass das Risiko, in der Peripartalzeit an generellen Angststörungen zu erkranken, sogar höher ist als in der Allgemeinbevölkerung. [15, 16] Allen Angststörungen gemein ist eine unangemessene Angstreaktion bei Fehlen einer realen äußerlichen Bedrohung. Die Ängste können auf spezifische Gegebenheiten beschränkt oder auch generell auftreten, einhergehend mit körperlichen Sensationen wie erhöhtem Puls, Tremor, Schwindel, Schweißausbrüchen oder auch Atembeschwerden und Übelkeit. [17]

Inwiefern eine Schwangerschaft Einfluss auf bereits vorstehende bipolare affektive Erkrankungen (Lebenszeitprävalenz 1-2%) [18] hat, ist umstritten. Charakteristisch für dieses Krankheitsbild sind wechselnde Episoden von Depressivität mit Niedergeschlagenheit sowie Antriebsverlust und (Hypo-) Manie mit ausgeprägter Euphorie, Antriebssteigerung und teils psychotischen Komponenten. [19] Während manche Studien von gar keinem Effekt auf den Krankheitsverlauf berichten, beschreiben andere einen protektiven, stimmungsstabilisierenden Effekt, weitere wiederum ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krankheitsepisoden während der Schwangerschaft. Wissenschaftlich bestätigt ist jedoch ein vielfach erhöhtes Risiko für Dekompensationen direkt nach der Geburt. Vor allem in den ersten 30 Tagen nach Entbindung sind bipolare Patientinnen besonders gefährdet. [20, 21] Hierbei zeigt sich, dass die Rezidivraten unter Patientinnen, die keine stimmungsstabilisierende Medikation während der Schwangerschaft einnahmen, mehr als doppelt so hoch waren als bei Frauen, die während der Schwangerschaft ihre medikamentöse Prophylaxe fortgeführt hatten. Die Episoden können sich sowohl manisch als auch depressiv oder gemischt manifestieren, zudem gibt es Hinweise, dass Frauen mit bipolarer Störung auch ein erhöhtes Risiko haben, eine postpartale Psychose zu erleiden. [22]

Postpartale Psychosen sind vergleichsweise selten (nur 1-2 Fälle auf 1000 Geburten) [23] und in 40% Erstmanifestationen ohne vorherige psychische Erkrankung [24]. Auffällig ist bei den restlichen 60% mit Vorerkrankung neben schizophrenen Psychosen und schizoaffektiven Störungen die starke nosologische Verbindung zu bipolaren Erkrankungen. So zeigt sich ein Großteil der Psychosen als schwere manische Episode mit puerperalem Trigger. Anders als bei den bipolaren Grunderkrankungen ist das Rezidivrisiko bei schizophrenen Störungen postpartal zwar gesteigert, jedoch nicht in dem Ausmaß wie bei bipolaren Störungen. [20, 22] Puerperalpsychosen manifestieren sich rasch nach Entbindung und gehen mit Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Verwirrtheit, ausgeprägter kognitiver Beeinträchtigung, Stimmungsschwankungen und Schlaflosigkeit einher. Die Erkrankte ist meist nicht in der Lage, den Alltag zu bewältigen und für ihr Neugeborenes zu sorgen. Postpartale Psychosen unterscheiden sich von anderen Psychoseformen vor allem dadurch, dass sie von kurzer Dauer sind, gut auf Therapie ansprechen und es normalerweise keine Langzeit-Residuen gibt. In 30-50% der Fälle erkranken die Frauen danach erneut im Leben, entweder an einer affektiven Erkrankung oder an einer Psychoseerkrankung; das Risiko für eine erneute postpartale Episode ist ebenfalls deutlich erhöht. Hierbei muss nicht nur auf ein erhöhtes Suizidrisiko der Mutter geachtet werden, sondern auch auf ein erhöhtes Infantizidrisiko. [25, 26]

Unerkannte und folglich unbehandelte psychische Erkrankungen in der Schwangerschaft können vielfältigste Auswirkungen auf Mutter und Kind haben: Mütterlicherseits ist eine fehlende oder unzureichende Therapie einer Depression beispielsweise mit ungenügender Gewichtszunahme (und dem Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung des Kindes (IUGR)), geringerer Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen, erhöhtem Substanzmissbrauch [27] und schlechter Selbstfürsorge in der Schwangerschaft assoziiert und erhöht das Risiko für das Fortbestehen der Erkrankung nach der Schwangerschaft mit möglichen Schwierigkeiten in der Mutter-Kind-Bindung. [28, 29] Etliche Metaanalysen der letzten Jahre liefern starke Hinweise darauf, dass unbehandelte peripartale Depressionen und Angststörungen auch negative Auswirkungen auf das Ungeborene und dessen spätere Entwicklung haben können: IUGR, erhöhtes Frühgeburtsrisiko und niedriges Geburtsgewicht sind vielfach beschrieben, mit zunehmendem Schweregrad scheint das Risiko zuzunehmen. [28, 30-34] Zudem wird vermutet, dass unbehandelte affektive Erkrankungen der Mutter mit Schlaf- und Stillstörungen, Entwicklungsverzögerungen [29] sowie langfristig mit Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperaktivität, Verhaltensauffälligkeiten und beeinträchtigten

emotionalen Fähigkeiten verknüpft sind. [35-37]

Auch für bipolare Erkrankungen ergaben sich in Studien Hinweise auf vermehrte Frühgeburtlichkeit und Gewichtsabnormalitäten (sowohl klein (SGA) als auch groß (LGA) bezogen auf das Reifealter), zudem wurden vermehrt Mikrozephalien und neonatale Hypoglykämien beobachtet. [38-40] Weiterhin ist sowohl die Mutter als auch das Kind durch gesundheitsschädliches Verhalten der Erkrankten wie Substanzabusus, Rauchen oder risikoreiches Verhalten gefährdet. [41] Bei psychotischen Episoden, wahnhaften Depressionen wie auch bei schizophrenen Psychosen kann es im schlimmsten Fall zu suizidalen und infantiziden Gedanken und ggf. Handlungen kommen. [25]

## 1.3 Therapie

### 1.3.1 Therapieoptionen

Erstlinientherapie für milde bis moderate Depressionen in der Peripartalzeit ist die Psychotherapie; hierbei haben die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und Interpersonelle Therapie (IPT) die größte Evidenzgrundlage. Für moderate bis schwere Verläufe wird zusätzlich noch eine antidepressive Medikation empfohlen. [42, 43] Neben diesen klassischen Therapiesäulen gibt es noch eine Reihe Alternativen: So wird in den letzten Jahren verstärkt an neuromodulatorischen Therapien wie der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) oder der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) geforscht, jüngste Daten weisen darauf hin, dass diese Ansätze Potential zu einer relativ sicheren und effektiven Therapie haben. [44] Auch die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) stellt eine Therapieoption dar, wird jedoch aufgrund der notwendigen Narkose sowie des generalisierten Krampfanfalles und den damit einhergehenden Risiken in der Schwangerschaft verhalten angewendet. Andere Alternativen wie beispielsweise die Lichttherapie, verschiedene komplementärmedizinische Herangehensweisen wie Akupunktur, Massage und Hypnose oder diverse Nahrungs-ergänzungs- und pflanzliche Mittel haben noch keine ausreichende empirische Evidenz für einen unbedenklichen und effektiven Einsatz in Schwangerschaft und Stillzeit und werden nur eingeschränkt als Begleittherapie empfohlen. [42, 45]

Wie auch bei schwangerschaftsunabhängigen bipolaren Erkrankung fußt die Therapie auch in der Peripartalzeit auf einem multimodalen Therapiekonzept mit Stimmungsstabilisatoren, Psychoedukation bzw. -therapie sowie zur Augmentation bei depressiven Episoden auch Lichttherapie. Bei schwierig zu behandelnden Erkrankungen kann zudem die EKT zum



Einsatz kommen. Die Evidenzgrundlage bezüglich der Anwendung in der Schwangerschaft ist jedoch spärlich. [46, 47]

Selbiges gilt für Psychosen: auch hier ist eine medikamentöse Therapie obligat, zusätzlich sollten noch Psychoedukation bzw. -therapie und bei Behandlungsresistenz neuro-modulatorische Verfahren (rTMS, EKT) eingesetzt werden. Auch hier gibt es kaum Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit außer zur Teratogenität der Psychopharmaka. [48]

## **1.3.2 Psychopharmakotherapie**

### **1.3.2.1 Klassifikation**

Psychopharmaka sind Substanzen, die gezielt entweder den Stoffwechsel unterschiedlicher Neurotransmitter im Gehirn beeinflussen (Synthese, Exozytose, Metabolisierung) oder deren Rezeptoren modulieren. Die gängigste Einteilung in der klinischen Praxis erfolgt nach gewünschtem psychotropen Effekt. In unserer Studie analysierten wir folgende Medikamentengruppen: Antidepressiva, Phasenprophylaktika (Stimmungsstabilisatoren) und Antipsychotika.

Antidepressiva gehören zu den meist verschriebenen psychoaktiven Substanzen [49] und werden bei depressiven Krankheitsbildern, Angst- sowie Zwangsstörungen, Phobien und Schmerzen eingesetzt. Sie verstärken die Konzentration von Monoaminen (Noradrenalin, Serotonin und Dopamin) im synaptischen Spalt und modulieren dadurch die Neurotransmission. [50] Pathophysiologischer Hintergrund hierbei ist die Annahme, dass die depressive Symptomatik unter anderem durch einen Mangel an Monoaminen im synaptischen Spalt verursacht wird (sog. Monoamin-Hypothese). [51] Die erste Generation sind die trizyklischen Antidepressiva (TZA). Die Wirkweise dieser Substanzklasse liegt in der unselektiven Hemmung der Wiederaufnahme der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin an der Präsynapse, zusätzlich interagieren TZA mit verschiedenen Rezeptoren (Antagonisierung des postsynaptischen  $\alpha_1$ -Rezeptors, des  $M_1$ -Rezeptors (muskarinischer Acetyl-Cholin-Rezeptor) und des  $H_1$ -Rezeptors (Histamin-Rezeptor)). Je nach Rezeptor-bindungsprofil wirken sie entweder sedierend oder aktivierend. Diese zusätzlichen Angriffspunkte sind für die diversen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie für manche gewünschten Nebeneffekte wie Sedierung der TZA verantwortlich. Gängigste Vertreter dieser Wirkstoffklasse sind Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin und

Nortriptylin. Die therapeutische Effektivität der TZA ist den neueren Antidepressiva überlegen, jedoch sind die neueren Substanzen aufgrund ihrer Selektivität wesentlich sicherer und nebenwirkungsärmer, sodass TZA heutzutage nicht mehr Mittel der ersten Wahl darstellen. [51] Auch die zweite Generation der tetrazyklischen Antidepressiva sind noch nicht hochspezifisch. Sie hemmen zum einen den präsynaptischen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor und führen so indirekt zu einer erhöhten Konzentration von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt, zudem haben sie antihistaminerge Wirkungen. Gängigste Vertreter sind hier Mirtazapin und Mianserin. [51] Die dritte Generation zeichnet sich durch eine hochspezifische Hemmung einzelner neuronaler Stoffwechselmechanismen aus. Eine der heutzutage gängigsten Antidepressiva-Klassen sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Sie besitzen aufgrund ihrer selektiven Hemmung der Serotoninwiederaufnahme ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und haben sich mittlerweile als sehr sichere, wenn auch schwächer wirksame Alternative zu den TZA bewährt. Vertreter sind unter anderem Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin. Neben diesen werden auch selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) häufig eingesetzt. Sie hemmen spezifisch die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin. Die gängigsten Substanzen dieser Gruppe sind Venlafaxin und Duloxetin. [50, 51] Andere Wirkstoffklassen der dritten Generation sind die selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), die Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) und die MAO-Hemmer, welche reversibel (Moclobemid) oder irreversibel (Tranylcypromin) den Abbau von Monoaminen hemmen. [51]

Phasenprophylaktika oder Stimmungsstabilisatoren sind Substanzen, die bei bipolaren Erkrankungen zur Behandlung der akuten Phasen und zur Vorbeugung von weiteren Krankheitsepisoden eingesetzt werden. Lithiumsalze sind Goldstandard in der Phasenprophylaxe der bipolaren Störung. Durch verschiedene molekulare Mechanismen wirken sie sowohl akut antimanisch, akut antidepressiv als auch phasenprophylaktisch. Neben Lithium als gängigstem Medikament werden zu diesem Zweck auch bestimmte Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproinsäure und Lamotrigin eingesetzt. Diese ursprünglich zur Behandlung epileptischer Erkrankungen entwickelten Substanzen haben sich als gut antimanisch (außer Lamotrigin) und phasenprophylaktisch wirksam erwiesen und werden als Alternative sowohl in der Phasenprophylaxe als auch als Akutmedikation oft verschrieben. Sie hemmen die neuronale Reizweiterleitung durch Blockade von  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen. Bei akuten manischen Episoden werden bei bipolaren Erkrankungen auch atypische

Antipsychotika wie Olanzapin, Quetiapin, Aripiprazol und Risperidon angewandt. Bei gutem Ansprechen können sie nach Leitlinie auch als Phasenprophylaxe weiter eingenommen werden. [47, 51]

Antipsychotika sind Medikamente, die vorrangig in den Dopamin- bzw. Serotonin-Haushalt des Gehirns eingreifen und hier hauptsächlich antagonistische Effekte haben. Die ersten Substanzen dieser Klasse waren die sogenannten typischen Antipsychotika, die hauptsächlich über Blockade des dopaminergen D<sub>2</sub>-Rezeptors antipsychotisch wirken. Ihre D<sub>2</sub>-Spezifität ist verantwortlich für die häufig auftretenden extrapyramidal-motorischen Störungen, einer relativ starken und dosislimitierenden Nebenwirkung von Antipsychotika der ersten Generation. Sedierende Vertreter (trizyklische Antipsychotika) wirken zudem an cholinergen, noradrenergen, histaminergen und serotoninergen Rezeptoren antagonistisch. [51] Typische Antipsychotika werden weiterhin nach ihrer Potenz und dementsprechend ihrem Wirkprofil unterteilt: Während hochpotente Vertreter wie beispielsweise die Leitsubstanz Haloperidol oder Benperidol stark antipsychotisch wirken, haben niedrigpotente Substanzen wie Melperon oder Levomepromazin vorrangig sedierende Effekte. [50] Substanzen der zweiten Generation, auch genannt atypische Antipsychotika, setzen neben dem D<sub>2</sub>-Rezeptor an diversen anderen Rezeptortypen des dopaminergen und serotonergen Systems an, sodass sie schwächere extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen aufweisen. Vielverschriebene Vertreter sind Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon oder Aripiprazol. Indikationen für Antipsychotika sind neben akut psychotischen Zuständen (schizophren, schizoaffektiv oder manisch) und psychomotorischen Erregungszuständen auch die Langzeittherapie von Schizophrenien, die Rezidivprophylaxe bipolarer Störungen, zusätzlich sind sie als Begleitmedikation bei Angst- und Zwangsstörungen zugelassen. [51] Atypische Antipsychotika haben sich zudem zur Augmentation bei therapieresistenter Depression bewährt: Quetiapin ist für diese Indikation zugelassen, im klinischen Alltag werden alternativ bei guter Datenlage jedoch auch Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon ‚off-label‘ empfohlen und eingesetzt. [42, 52] Weitere Anwendungsgebiete von Antipsychotika sind schwere Schmerzzustände und Schlafstörungen, teilweise werden sie auch als Antiemetikum und in Kombinationsbehandlungen in der Anästhesie verwandt. [50, 51]

### 1.3.2.2 Sicherheit von Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit

Um das Ausmaß eines Risikos für das Ungeborene korrekt zu quantifizieren und kausale Zusammenhänge beweisen zu können, bräuchte es groß angelegte Studien mit hoher Aussagekraft (möglichst randomisiert kontrollierte doppelverblindete Interventionsstudien), die es ermöglichen, zuverlässige Ergebnisse zu erhalten und potentielle Störfaktoren wie die Einflüsse der zugrundeliegenden Krankheit, medizinische Komorbiditäten (wie Gestationsdiabetes und schwangerschaftsinduzierte Hypertonie) oder mütterliches Risikoverhalten (beispielsweise in Form von Rauchen und Alkoholkonsum) zu kontrollieren. All diese Faktoren sind für sich genommen assoziiert mit ungünstigen Auswirkungen auf das Kind. [53, 54] Da dieses Studiendesign aus ethischen Gründen im Schwangerschaftszeitraum nicht vertretbar ist, sind die meisten Studien prospektive/retrospektive Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien. Die Heterogenität im Studiendesign gepaart mit teils unterschiedlichen Patient:innenstämmen (Rekrutierung in der klinischen Praxis oder aus Registern), differierenden Vergleichsgruppen (depressive oder nicht-depressive Kontrollen) und variierenden Studiengrößen macht die Interpretation der Forschungsergebnisse schwierig und lässt zuverlässige Aussagen insbesondere zu Fetotoxizität und möglichen Langzeitfolgen kaum zu. So herrscht trotz großem wissenschaftlichen und klinischen Interesse weiterhin Uneinigkeit und Unsicherheit hinsichtlich der Risiken der Psychopharmakaeinnahme während der Schwangerschaft.

Je nach Schwangerschaftszeitpunkt können externe Einflüsse zu unterschiedlichen Störungen der kindlichen Entwicklung führen: Im ersten Trimenon, in dem die Embryogenese stattfindet, kann es vorrangig zu kongenitalen Fehlbildungen kommen, während Expositionen im zweiten oder dritten Trimenon zu Geburtskomplikationen, Adaptationsschwierigkeiten oder Entwicklungsanomalitäten führen können.

Vieldiskutiert ist das potentiell erhöhte Risiko insbesondere kardialer Fehlbildungen bei AD-Einnahme in der Frühschwangerschaft. Die Ergebnisse hierzu sind uneinheitlich und teils widersprüchlich. In letzter Zeit mehren sich jedoch Hinweise, dass AD mit keinem relevant erhöhten Fehlbildungsrisiko einhergehen. [55] Ausnahmen sind Fluoxetin und Paroxetin, diese sollten in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, wobei auch hier die beobachteten Risikoerhöhungen für kardiale Fehlbildungen sehr gering sind. [42]

Weiterhin ist AD-Exposition in utero mit verschiedenen Schwangerschafts- und

Geburtskomplikationen assoziiert: Ein Metaanalysen-Review von 2021 kommt zu dem Ergebnis, dass AD (sowohl SSRI als auch SNRI) das Risiko für Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht (low birth weight, LBW) zu erhöhen scheinen. Auch von vermehrtem Auftreten persistierender pulmonaler Hypertonie und spontanem Abort bei Exposition in der Spätschwangerschaft wurde berichtet, hier ist die Studienlage jedoch dürftiger. Nicht ganz klar ist bei vielen dieser Studien jedoch, inwieweit die Resultate tatsächlich unabhängig von der mütterlichen Pathologie sind. [56] Im Falle der Frühgeburtlichkeit vermuten andere Studien beispielsweise die Risikoerhöhung vorrangig durch die zugrundeliegende Krankheit [57] oder attribuieren AD sogar einen präventiven Effekt, in dem diese effizienter die depressiven Symptome kontrollieren könnten. [58]

Relativ gut belegt ist das erhöhte Vorkommen von meist milden postpartalen Anpassungsstörungen bei Exposition gegenüber AD, AP und Stimmungsstabilisatoren. [59, 60] Symptome umfassen neurologische Störungen wie generelle Übererregbarkeit, Schlafstörungen, erhöhter Muskeltonus oder Tremor, selten auch Hyperreflexie oder Krämpfe. Weiterhin können die Neugeborenen Trinkstörungen, Durchfall oder auch Atemnot entwickeln. Die Symptome zeigen sich in den ersten zwei Tagen nach Geburt und sind nach zwei bis sechs Tagen meist selbstlimitierend. Da die postnatale Anpassungsstörung keine einheitlich definierte Symptomkonstellation darstellt, lässt sich die exakte Inzidenz schwer ermitteln. Die meisten Studien berichten von Komplikationen bei ca. 30% der exponierten Kinder. [60, 61] Unklar ist, inwieweit das Auftreten kindlicher Anpassungsstörungen mit dem mütterlichen Serumlevel des eingenommenen Psychopharmakons korreliert.

Pränatale Exposition gegenüber AD steht zudem unter Verdacht, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) und Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) beim Kind zu begünstigen. Man fand eine positive Korrelation zwischen AD-Exposition in den ersten zwei Trimenen für Autismus und im ersten Trimenon für ADHS, jedoch scheint diese nach Vergleich von behandelten zu unbehandelten depressiven Frauen nicht mehr signifikant zu sein, was eher dafür spricht, dass andere Risikofaktoren der Mütter mit ADHS und ASD bei den Kindern assoziiert sind und die Medikation hier keine verursachende Rolle spielt [56, 62] Häufig werden die Mütter bei solchen Studien nicht klinisch untersucht und auf maternale ADHS- bzw. ASD-Symptome gescreent, sondern es wird nur die Einnahme einer antidepressiven Medikation erfasst. Depressive Episoden sind aber häufige Begleiterkrankungen bei Müttern, die selbst auch an einer ADHS oder ASD leiden. Bis heute konnte nicht abschließend geklärt werden, inwieweit eine Psychopharmakaexposition an sich zu erhöhtem Auftreten dieser Störungen führt. [63]

Zur Sicherheit von Phasenprophylaktika weiß man, dass Lithium mit einem gering erhöhten Risiko für Herzfehlbildungen einhergeht, dieses scheint jedoch niedriger zu sein als lange angenommen. [64] Lamotrigin, ein zur Phasenprophylaxe oft eingesetztes Antiepileptikum, scheint von allen Antiepileptika das sicherste zu sein und geht mit einer relativ geringen Teratogenität einher. Valproat, Carbamazepin und Topiramamat sollten wegen einer relativ großen Gefahr von Fehlbildungen und Intelligenzminderung nicht in der Schwangerschaft eingenommen werden. [65]

Antipsychotika (insbesondere die in der Schwangerschaft vorrangig eingesetzten atypischen Antipsychotika) scheinen mit Ausnahme von Risperidon, welches in einer Studie ein gering erhöhtes Fehlbildungsrisiko gezeigt hatte, hinsichtlich Teratogenität relativ sicher zu sein. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass zumindest Aripiprazol, das neben Quetiapin meistverschriebene AP in der Schwangerschaftszeit, zu Frühgeburtlichkeit und IUGR führen könnte. Der kausale Zusammenhang ist aber auch hier nicht bewiesen und sehr fraglich. Berichtet wurde außerdem von vermehrten postpartalen Anpassungsstörungen und transienten psychomotorischen Defiziten im Kleinkindesalter, die Datenlage hierzu ist jedoch schwach. Relativ gut gesichert ist die vermehrte Inzidenz von Gestationsdiabetes bei atypischer AP-Einnahme. [66, 67]

Heutzutage werden im klinischen Alltag aufgrund guter Wirksamkeit und relativ geringer Sicherheitsbedenken in der Schwangerschaft als AD vorrangig die SSRI Sertralin und Citalopram verschrieben, alternativ werden die TZA Amitriptylin, Nortriptylin und Imipramin empfohlen. [42, 55, 68] Als Phasenprophylaktikum ist das atypische AP Quetiapin Mittel der ersten Wahl, alternativ Lamotrigin bei Bipolar-II-Störungen. [47, 55, 65] Von den AP's werden vorrangig Quetiapin, Olanzapin und Aripiprazol eingesetzt. [48, 67, 69]

### **1.3.2.3 Pharmakokinetik in Schwangerschaft und Stillzeit**

Der Zusammenhang zwischen Medikamentendosis und -effekt ist an sich komplex: hier spielen nicht nur geschlechtsspezifische und interpersonelle Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik, sondern auch genetische Variabilität eine große Rolle. Erhebliche Veränderungen multipler Organsysteme in der Schwangerschaft können Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination von Medikamenten zusätzlich stark beeinflussen: Die Motilität des Gastrointestinaltrakts nimmt ab und der pH-Wert im Magen

steigt, was die Absorption reduzieren kann. Wichtige arzneimittelbindende Proteine (wie Albumin oder saures  $\alpha$ 1-Glykoprotein) fallen ab, zudem erhöht sich der Körper-Wasser-Anteil und das Plasmavolumen steigt, was zu erhöhten Verteilungsvolumina führt. Dies kann in reduzierten Serumkonzentrationen von Medikamenten resultieren. Weiterhin lassen sich bei einer Vielzahl von Arzneimittel-metabolisierenden hepatischen Enzymen wie dem Phase-1-CYP-450-System und den Phase-2 Enzymen (UGT und N-Acetyltransferase) Aktivitätsveränderungen feststellen, die zu alterierten Arzneimittelkonzentrationen führen können. Nicht zuletzt steigert sich in der Schwangerschaft der renale Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate, dies führt zu verstärkter Ausscheidung vorrangig renal eliminiertes Medikamente wie z.B. Lithiumsalzen. [70] Insbesondere der veränderte Eliminationsweg (also hepatische Metabolisierung bzw. renale Elimination) ist entscheidend für die Bioverfügbarkeit von Medikamenten in der Schwangerschaft, denn hier findet die größte Veränderung statt. Oft ist nicht nur ein Glied der Verstoffwechslung alteriert, der Nettoeffekt aller Veränderungen ist folglich oft schwierig vorauszusagen. [70]

Die Veränderungen in der Pharmakokinetik nehmen in der Schwangerschaft graduell zu und sind gegen Ende der Schwangerschaft am stärksten ausgeprägt. [71] In den ersten sechs bis acht Wochen nach Entbindung kann es vorübergehend zu einem überschießenden Abfall der metabolischen Kapazität unter das Ausgangslevel kommen, innerhalb von zwei bis drei Monaten normalisiert sich der Metabolismus der Frau jedoch normalerweise wieder. [72-75]

Wie schon erwähnt nimmt das hepatische Cytochrom-P450-System eine entscheidende Rolle bei der Inaktivierung verschiedenster Psychopharmaka ein. Diese Gruppe von Enzymen hat große interindividuelle Ausprägungsunterschiede insbesondere der Enzyme CYP 2D6 und CYP 2C19 [76], so sind beispielsweise von CYP 2D6 über 150 verschiedene Allele bekannt. [77] Dieser Polymorphismus wirkt sich auf die Aktivität der Enzyme aus und ist maßgeblich verantwortlich für interindividuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik von Medikamenten. Durch erhöhte Geschlechtshormonspiegel während der Schwangerschaft werden manche dieser Enzyme in ihrer Aktivität gesteigert (so beispielsweise bei CYP 2D6 oder CYP 3A4 der Fall), andere eher gehemmt (wie CYP 2C19). [78] Je nachdem, durch welche CYP-Enzyme ein spezifisches Medikament metabolisiert wird und welchen Phänotyp die individuelle Patientin in Bezug auf die jeweiligen CYP-Enzyme hat, kann es zu erheblichen Spiegelveränderungen kommen. Hierbei ist zudem ist zu beachten, dass nicht alle Metaboliten der jeweiligen Substanz therapeutisch aktiv sein müssen, es kann sich also eine Reduktion des

Summenspiegels abzeichnen, die vorrangig auf einen Abfall eines inaktiven Metaboliten zurückzuführen ist und deswegen die therapeutische Effektivität der Substanz nicht beeinflusst.

Die Datenlage zu einzelnen Psychopharmaka in Hinsicht auf ihre Pharmakokinetik in der Schwangerschaft ist sehr schwach. Die vorhandenen Studien stützen sich auf Auswertungen sehr geringer Fallzahlen (meist zwischen 10-20 Patientinnen). Dennoch sind wiederholt ähnliche Trends festgestellt worden.

Die beste Studienlage besteht für die neueren selektiven Antidepressiva: Im Falle der SSRI's gibt es eine 2017 veröffentlichte Studie von Westin et al. mit vergleichsweise größeren Fallzahlen (ca. 300 Frauen); abgesehen von dieser existieren jedoch nur wenige sehr kleine Untersuchungen im meist einstelligen Fallzahlenbereich.

Für Citalopram zeichnet sich ein Trend zu moderat reduzierten Serumspiegeln (um ca. -25%) ab [73, 79-81], diese Dynamik könnte nach Sit et al. jedoch vorrangig auf eine verstärkte Inaktivierung des inaktiven Metaboliten (des R-Enantiomers) zurückzuführen sein: Das R-Enantiomer wird durch das präpartal aktivere CYP 2D6 [82, 83] verstärkt abgebaut, während das aktive S-Enantiomer Escitalopram durch CYP 2C19 verstoffwechselt wird [84] und kaum Spiegelveränderung erfährt. Eine valide Trendeinschätzung konnte hier aber nicht erfolgen, da die Fallzahlen zu gering waren. [81] Allerdings kann man auf Daten für Escitalopram, des aktiven S-Enantiomers, zurückgreifen: hier beobachtete man keine signifikante Veränderung der Konzentrationen. [79, 80] Inwieweit der Spiegelabfall von Citalopram tatsächlich therapeutisch relevant ist, ist momentan nicht zu sagen. Bei Paroxetin spielt laut Ververs et al. der CYP2D6-Genotyp eine große Rolle, hier erfahren (ultra-)schnell Metabolisierende einen Konzentrationsabfall von ca. -30% im Laufe der Schwangerschaft, während bei langsam Metabolisierenden eher eine Erhöhung festzustellen war. [85, 86] Da die meisten Kaukasier:innen (also weiße Mitteleuropäer:innen oder deren Abkömmlinge) schnell Metabolisierende sind [87], geht man im Mittel davon aus, dass sich in Europa die Spiegel in der Schwangerschaft reduzieren. [80] Für die klinische Handhabung kann hier neben dem TDM (Therapeutisches Drug Monitoring) auch eine CYP 2D6-Genotypisierung sinnvoll sein. Das vorrangig durch CYP 2C9 metabolisierte Fluoxetin [88, 89] scheint einen marginalen Spiegelabfall zu erfahren, dieser ist in manchen Studien jedoch nicht signifikant. [79, 80] Im Falle von Sertralin, welches durch die Hauptenzyme CYP 2D19 und CYP 2B6, jedoch in relevantem Ausmaß auch von CYP 2C9, CYP 2D6 und CYP 3A4 verstoffwechselt wird [90],



zeigten sich widersprüchliche Resultate: während sich bei manchen Studien ein Trend zu gesteigerten Serumkonzentrationen abzeichnete [79, 80, 91], beobachteten andere einen Abfall der Spiegel. [81, 92, 93] Allerdings traten insbesondere bei Sertralin starke interindividuelle Schwankungen auf, welche mitunter durch CYP-Polymorphismen (allen voran CYP 2C19) erklärt werden können. [91] Das in unserer Studie nicht analysierte Fluvoxamin wird vor allem durch CYP 2D6 und CYP 1A2 abgebaut [94], ausführlichere pharmakokinetische Studien existieren bisweilen nicht. Allein eine Untersuchung mit zwei Probandinnen wurde durchgeführt, hier zeigte sich ein Spiegelabfall von -40% im Vergleich zum Ausgangslevel. [79]

Auch zu den SSNRI ist die Datenlage dürftig. Bezüglich des vorrangig durch CYP 2D6 verstoffwechselten [95] Venlafaxin wurde in einer Studie ein geringer Abfall der Konzentration beschrieben, bei einer weiteren gar keine signifikante Veränderung festgestellt. Bei ersterer Studie war jedoch nur Venlafaxin, nicht dessen equipotenter Metabolit O-Desmethylvenlafaxin erniedrigt. [79, 80, 96] Bupropion zeigte in zwei Studien keine relevanten Spiegelveränderungen [97, 98], Duloxetin wurde diesbezüglich noch gar nicht untersucht bzw. es sind keine diesbezüglichen Publikationen zu finden.

Trizyklische Antidepressiva werden vorrangig über CYP 2D6 verstoffwechselt. [99] Obwohl sie schon seit knapp 60 Jahren im klinischen Alltag gebräuchlich sind, gibt es kaum TDM-Daten oder Studien zur Pharmakokinetik in der Schwangerschaft. So ist für das bekannteste TZA Amitriptylin beispielsweise noch keine einzige Studie durchgeführt worden; Clomipramin wurde in zwei sehr kleinen Studien hinsichtlich seiner Pharmakokinetik untersucht. Hierbei beobachtete man einen beachtlichen Abfall der Spiegel insbesondere zum Ende der Schwangerschaft. Gleiches zeigte sich bei anderen TZA wie Imipramin oder Nortriptylin. [79]

Für das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin gibt es, obgleich es oft verwendet wird, bis zum heutigen Tage keine Studie zur Pharmakokinetik in der Schwangerschaft. Bekannt ist, dass Mirtazapin vorrangig über CYP 3A4 und CYP 2D6 metabolisiert wird. [100]

Die atypischen Antipsychotika Quetiapin und Aripiprazol werden über CYP 3A4 und CYP 2D6 metabolisiert, welche beide in der Schwangerschaft induziert werden. [101] Kleinere Fallstudien zeigten für beide Medikamente einen kontinuierlichen Abfall der Serumspiegel um bis zu -76% (Quetiapin) bzw. -52% (Aripiprazol) der Ausgangswerte. [102, 103] In den letzten Jahren wurden zudem auch zwei Studien mit PBPK-Modellen (Physiologie-basierte Pharmakokinetik) zu beiden Medikamenten durchgeführt, hier zeichneten sich ähnliche Trends ab. [104, 105] Olanzapin, welches vorrangig durch CYP 1A2 metabolisiert wird,

zeigte kaum Spiegelveränderung. [101, 102]

Für das als Phasenprophylaktikum eingesetzte Antikonvulsivum Lamotrigin ist die Studienlage besser. Das Medikament wird nicht über das CYP-System, sondern vorrangig über Glucuronidierung durch das Phase-2-Enzym UGT 1A4 verstoffwechselt. Da dieses in der Schwangerschaft durch den Östrogeneinfluss vermehrt aktiv ist, wird Lamotrigin sehr viel schneller abgebaut [106, 107], sukzessive fallen die Spiegel mit jedem Trimenon, sodass am Ende der Schwangerschaft teilweise Dosiserhöhungen von 250% des Ausgangswerts nötig sein können. Diese Daten stammen aus Studien mit Epilepsie-Patient:innen, in pharmakokinetischer Hinsicht sind die Ergebnisse jedoch auch auf bipolare Erkrankungen übertragbar. [108, 109] Die sonst relativ gebräuchlichen Phasenprophylaktika und Antiepileptika Valproat und Carbamazepin sollten aufgrund ihrer nachgewiesenen Teratogenität und Fetotoxizität nicht in der Schwangerschaft angewendet werden. Dennoch gibt es Daten zur Pharmakokinetik in der Schwangerschaft (hauptsächlich aus der Behandlung von Epilepsien): deutliche Spiegelabfälle wurden beobachtet, diese führt man jedoch vorrangig auf den Abfall von gebundenem Wirkstoff zurück, die ungebundene aktive Fraktion scheint davon kaum betroffen zu sein. [108] Lithium ist nur schwach teratogen und kann nach individueller Nutzen-Risikoabwägung eingesetzt werden. Der Wirkstoff wird vorrangig renal eliminiert und erfährt einen klinisch relevanten Abfall im Verlauf der Schwangerschaft, die Spiegel steigen kurz vor der Geburt leicht, danach sehr stark an [86, 108, 110, 111]

Ob eingenommene Medikamente in die Muttermilch übergehen, hängt maßgeblich von den chemischen Eigenschaften der Substanz ab. Generell gelangen Stoffe primär durch passive Diffusion in die Muttermilch (teils können kleine hydrophile Moleküle zusätzlich bestimmte Poren im Epithel passieren; manche Stoffe können außerdem aktive Transportmechanismen wie den Iodid-Transport für sich nutzen). Beeinflussende Faktoren für das Übertreten sind Molekulargewicht, Ladung, Polarität und Protein-Bindungsstärke. Vor allem letzterer wird eine wichtige Rolle zugeschrieben, Medikamente mit hoher Plasma-Proteinbindung neigen dazu, im mütterlichen Blut zu verbleiben. [112] Ausnahmen sind hier Stoffe mit sehr langer Halbwertszeit, diese können trotz geringer Diffusionstendenz in der Muttermilch akkumulieren (z.B. Fluoxetin). [112] Je kleiner, lipophiler und basischer ein Medikament ist, desto eher wird es in die Muttermilch übergehen. [113] Konkrete Untersuchungen zum Übergang einzelner Medikamente in die Milch und insbesondere zu potentiellen längerfristigen Auswirkungen auf das gestillte Kind sind extrem rar. Hierbei spielt neben dem

Übertritt in die Muttermilch auch die orale Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik des Wirkstoffs im kindlichen Organismus eine Rolle. [114] Zu SSRI ist die Datenlage noch am besten: Nach aktuellem Forschungsstand scheinen sie zwar in geringen Dosen in die Muttermilch überzugehen, im Plasma des Kindes sind sie jedoch kaum (bzw. im Falle von Sertralin und Paroxetin sogar gar nicht) detektierbar. Ausnahmen stellen hierbei wohl Fluoxetin und Citalopram dar. Von schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde selten berichtet, milde Nebenwirkungen wie Unruhe, Schlafschwierigkeiten oder Koliken wurden gelegentlich beobachtet. [115] Auch die anderen AD-Klassen scheinen relativ sicher zu sein, gute Profile haben beispielsweise Amitriptylin oder auch die SNRI Venlafaxin und Duloxetin. Aufgrund der dürftigeren Datenlage gelten sie jedoch nicht als Medikamente erster Wahl. [115] Bei extrem schwacher Datenlage zu Antipsychotika werden derzeit Olanzapin und Quetiapin empfohlen, diese sind im Vergleich noch am besten untersucht und haben keine Anhaltspunkte zu schwerwiegenden Nebenwirkungen auf das gestillte Kind gezeigt. [115] Zu Lithium weiß man, dass es in größeren Mengen in die Muttermilch übergehen kann, gravierende Auswirkungen auf das Kind wurden jedoch selten beobachtet. Trotzdem gilt es nicht als Medikament erster Wahl in der Stillzeit. [116, 117] Bei den zur Phasenprophylaxe eingesetzten Antiepileptika gehen Carbamazepin und Valproat in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über, über Nebenwirkungen wurde kaum berichtet. Aufgrund der nachgewiesenen negativen Effekte auf die Entwicklung des kindlichen Zentralnervensystems in der Schwangerschaft wird aber auch in der Stillzeit vom Einsatz beider Medikamente abgeraten. Lamotrigin hat eine schwächere Proteinbindung als Carbamazepin oder Valproat und lässt sich regelhaft in der Muttermilch nachweisen, dennoch wurden selten Nebenwirkungen beobachtet; Lamotrigin wird als relativ sicher in der Stillzeit eingestuft. [118]

## 1.4 Klinische Relevanz der Studie

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Verschreibungshäufigkeit von Antidepressiva in der Schwangerschaft rapide erhöht, sie gehören inzwischen zu den meistverschriebenen Medikamenten in der Peripartalzeit. Schätzungen zufolge sind bis zu 13% der Föten exponiert. [79, 119-121] Während in den letzten Jahren mehr zu potentiellen Nebenwirkungen einer mütterlichen Psychopharmaka-Einnahme auf das Ungeborene geforscht wurde, ist die Datengrundlage hinsichtlich der pharmakokinetischen Veränderungen des individuellen Wirkstoffs während der Schwangerschaft sehr rar. So herrscht trotz wachsender

Evidenz in Hinblick auf Effektivität und Sicherheit im klinischen Alltag viel Unsicherheit angesichts fehlender Erfahrung mit Dosisanpassungen. Aus Sorge vor potentiell fruchtschädigender Wirkung werden Psychopharmaka öfter unterdosiert (mit der Folge fehlender erwünschter Wirkungen bei Inkaufnahme von potentiellen Nebenwirkungen) oder gar ganz ausgesetzt. Dies erhöht bei bipolaren Erkrankungen und schwereren depressiven Krankheitsepisoden in der Vorgeschichte nachweislich die Rezidivwahrscheinlichkeit und bedroht so die Gesundheit von Mutter und Kind. [122] Weitere Forschung hinsichtlich sicherer Dosisbereiche für den Schwangerschafts- und Postpartum-Zeitraum sind aus diesem Grunde von essentieller Bedeutung.

## **1.5 Zielsetzung der Studie**

Hauptziel unserer naturalistischen observationalen retrospektiven Pilot-Studie war es, Verläufe der Serumspiegel einzelner Psychopharmaka im Verlauf der Schwangerschaft und postpartum zu untersuchen. Zudem wollten wir anhand von parallel abgenommenen Serum- und Muttermilchspiegeln herausfinden, ob es Korrelationen zwischen Tagesdosis und Spiegeln wie auch Milch-zu-Plasma-Verhältnissen gibt. Nicht zuletzt erhoben wir in einer kleineren Subgruppe der eingeschlossenen Mütter Basisdaten der exponierten Kinder innerhalb der ersten zwölf Monate. Hier war es unser Ziel, wichtige grobe Meilensteine der frühkindlichen Entwicklung zu erfassen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Studienablauf**

Diese Forschungsarbeit ist eine naturalistische Beobachtungsstudie, in der routinemäßig im Schwangerschaftsverlauf bis sechs Monate p.p. erhobene TDM-Daten retrospektiv analysiert wurden. Diese umfassten neben Serumspiegeln p.p. teils auch parallel abgenommene Muttermilch-Spiegel. Die Daten stammen von N=61 Patientinnen der Spezialsprechstunden für peripartale psychische Erkrankungen der Universitätskliniken Würzburg und Frankfurt im Zeitraum zwischen 2015 und 2019. Eine erste Analyse der in Frankfurt erhobenen Daten mit Schwerpunkt auf den Übergang von Psychopharmaka in die Muttermilch wurde durch Katharina Preis in der Arbeit „Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit:

Medikamentenspiegel in der Muttermilch und kindliche Entwicklung“ vorgenommen. [123] Als Basis für unsere Analysen verwandten wir neben diesen Datensätzen auch jene Routedatensätze, die in der Spezialsprechstunde in Würzburg akquiriert wurden. Darüber hinaus wurden von denselben Patientinnen nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis retrospektiv basisdemographische, krankengeschichtliche und sozialanamnestische Daten sowie Informationen über Schwangerschaftsverlauf, Geburt, psychische Konstitution und Bindung zum Kind erhoben. Hier wurden auch Basisdaten und etwaige Komplikationen der geborenen Kinder bis zu einem Jahr p.p. erfasst.

Einschlusskriterien waren eine psychotrope Medikation während der Schwangerschaft bzw. direkt p.p., Volljährigkeit und Einwilligungsfähigkeit. Als Ausschlusskriterien definierten wir neben mangelnder Einwilligungsfähigkeit nur fehlende Deutschkenntnisse. Teils wurden nur anonymisierte Routedaten verwendet, teils erfolgte ein prospektiver Einschluss mit detaillierteren Datenerhebungen.

Die Ethikkommissionen Würzburg und Frankfurt bewerteten die Studie und die aktualisierte Studie zustimmend (Votum No. 136/17 und 18/20).

## 2.2 Versuchsaufbau

Die Bestimmung der Serum- bzw. Muttermilchkonzentrationen der Arzneistoffe erfolgte durch das Speziallabor für TDM im Zentrum für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Würzburg unter Leitung von Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Stefan Unterecker und PD Dr. rer. nat. Maïke Scherf-Clavel. Die Medikamentenspiegel wurden mittels isokratischer Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (RP-HPLC) auf Agilent HPLC Anlagen der Serien 1100 und 1200 bestimmt. Hierbei werden die Arzneistoffe und deren Metabolite mithilfe der mobilen Phase durch die analytische Trennsäule gepumpt, an welcher die Differenzierung der verschiedenen Analyten aufgrund ihrer Wechselwirkung mit derselben erfolgt. Die Identifizierung erfolgt durch UV- bzw. Fluoreszenzdetektion. Die Analyten können dann anhand ihrer Retentionszeit in Referenz zu einer Standardsubstanz identifiziert und durch das UV-, bzw. Fluoreszenzsignal exakt quantifiziert werden. Einige der untersuchten Substanzen wurden nicht in ihre verschiedenen Metaboliten differenziert, sondern nur in Summe gemessen. Aufgrund der ohnehin sehr uneinheitlichen Probenabnahmezeitpunkte und schwieriger Auswertbarkeit verzichteten wir in dieser Arbeit auf detailliertere Betrachtung der einzelnen Metaboliten-Dynamiken.

Da die von uns analysierten Daten größtenteils im klinischen Alltag zur Kontrolle des therapeutischen Bereiches bzw. zur Dosisanpassung erhoben wurden, sind die Zeitpunkte der Probenabnahme uneinheitlich. Wir teilten die in der Schwangerschaft asservierten Proben nach Trimena (TR) ein und erhielten so drei unterschiedliche Zeitfenster:

TR 1: 1.-12. Schwangerschaftswoche (SSW)

TR 2: 13.-28. SSW

TR 3: 29.-40. SSW

Nach der Geburt teilten wir die Proben-Daten nach Monaten p.p. ein, innerhalb der ersten Wochen differenzierten wir weiter in eine Rubrik ca. zwei Wochen p.p.:

T1: ca. 2 Wochen p.p.

T2: ca. 1 Monat p.p.

T3: ca. 2 Monate p.p.

T4: ca. 3 Monate p.p.

T5: ca. 4 Monate p.p.

T6: ca. 5 Monate p.p.

T7: ca. 6 Monate p.p.

Zur besseren Übersicht fassten wir im Verlauf die p.p.-Werte in folgende zeitliche Fenster zusammen:

PP 1 = T1 und T2 (d.h. bis zu 1 Monat p.p.)

PP 2 = T3 und T4 (d.h. 2 - 3 Monate p.p.)

PP 3 = T5, T6 und T7 (d.h. 4 - 6 Monate p.p.)

In der klinischen Routine ist es üblich, TDM-Messungen im Steady-State durchzuführen. Dies bedeutet, dass eine konstante therapeutisch aktive Konzentration des Wirkstoffs in der Probe vorhanden ist, bei den meisten Medikamenten ist dies innerhalb von ca. fünf Halbwertszeiten (HWZ) des Arzneistoffs nach der letzten Dosisanpassung der Fall. Zusätzlich erfolgten die Messungen tageszeitlich immer am Ende des Dosierungsintervalls (je nach Einnahmezyklus nach 12 bzw. 24 Stunden), also als Talspiegel. Diese Vergleichbarkeit der Daten ermöglichte uns eine Auswertung der Proben, obwohl diese zu verschiedenen Zeitpunkten in der Schwangerschaft bzw. p.p. abgenommen wurden.

Telefonisch wurde eine Subgruppe der Patientinnen zu basisdemographischen Daten wie Nationalität, Familienstatus, höchstem Schulabschluss sowie beruflichem Ausbildungsabschluss und momentanem Erwerbsstatus befragt. Weiterhin erhoben wir hierbei krankengeschichtliche Daten wie die ICD-F-Diagnose, Suizidversuche in der Vergangenheit,

Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft und direkt p.p. sowie die Indikation dieser (prophylaktisch oder akute Episode). Auch somatische Komorbiditäten, eventuelle begleitende Medikation und Suchtmittelkonsum (Nikotin, Alkohol, Drogen) sowie eine potentielle positive Familienanamnese in Hinblick auf psychische Erkrankungen wurden erfragt.

Zu Schwangerschaft und Geburt eruierten wir die Empfängnisform, ob die Schwangerschaft geplant und erwünscht war, eventuelle Komplikationen im Verlauf als auch bei der Geburt sowie die Geburtsmodalitäten (SSW, Kindslage, Geburtsmodus). Weiterhin befragten wir die Patientinnen nach der psychischen Belastung während der Schwangerschaft, dem Erleben während Geburt und in den ersten Wochen p.p. und zur Bindungsqualität zu ihrem Kind direkt nach der Geburt und im Verlauf des ersten Lebensjahres. Auch eine kurze Stillanamnese (Dauer und mögliche Komplikationen) wurde erhoben.

Zum Kind erfragten wir Basisdaten zur Geburt wie Geburtsdatum, SSW, Geschlecht, Geburtsmaße (Größe, Gewicht, Kopfumfang) sowie weitere Parameter zur Beurteilung des Kindeswohls wie APGAR-Score, Nabelschnur-pH, Base Excess (BE), zusätzlich Auffälligkeiten bzw. Komplikationen bei oder nach der Geburt. Diese ermöglichen eine klinische Einschätzung des Gesundheitszustandes des Kindes: während die SSW bei Geburt das Gestationsalter beschreibt (PTB: <37. SSW, Übertragung: >42. SSW), treffen die Geburtsmaße weitere Aussagen über den Reifezustand. Hier kann zwischen einer Einteilung nach Geburtsgewicht (LBW: <2.500g) und nach Geburtsgewicht in Bezug auf das Gestationsalter differenziert werden (SGA: Geburtsgewicht <10. Perzentile; LGA: Geburtsgewicht > 90. Perzentile; IUGR: SGA aufgrund einer präpartalen Pathologie). [124] Der APGAR-Score ist ein Punkteschema zur Identifizierung akut behandlungsbedürftiger Neugeborener und wird routinemäßig eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt erhoben (teils wird im klinischen Alltag die erste Erhebung unterlassen). Hierbei werden Hautfarbe, Herzfrequenz, Gesichtsmimik, Muskeltonus und Atmung beurteilt. [125] Je geringer der Wert, desto vitaler gefährdet ist das Kind. Während 10 die maximale Punktzahl darstellt, müssen Kinder mit <6 Punkten überwacht und ggf. beatmet werden, ab einem Wert <4 besteht bei niedriger Herzfrequenz die Indikation zur Reanimation. [126] Der pH-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes und der BE treffen Aussagen über den Säure-Basen-Haushalt des Kindes (Normwerte hierbei: pH 7,12–7,42; BE  $\geq$ -10 mmol/l). [127, 128]

Zur Entwicklung im ersten Lebensjahr fragten wir nach Fütter- oder Gedeihstörungen und ob eine regelrechte und altersgemäße Entwicklung bis zur vorgeschriebenen pädiatrischen U6-Untersuchung (10.-12. Lebensmonat) stattgefunden hat.

## 2.3 Berechnung der Konzentrationsverhältnisse

Wir verwandten das Konzentrations-Dosis-Verhältnis (= 'Concentration-by-dose-ratio', C/D) zur Berechnung der Eindringtiefe/Repräsentation des Wirkstoffs in Serum bzw. Muttermilch in Abhängigkeit von der Tagesdosis:

$$C/D = \frac{\text{Medikamentenkonzentration in Serum / Muttermilch}}{\text{Tagesdosis Medikament}}$$

Um die Serum- bzw. Muttermilchspiegel bei verschiedenen Dosierungen desselben Medikaments intra- und interindividuell vergleichbar zu machen, zogen wir ihre C/D heran und multiplizierten diese mit der definierten Tagesdosis (= 'daily defined dose', DDD) des jeweiligen Medikaments. Den so errechneten Wert bezeichneten wir als aDDD ('adjusted to the DDD'):

$$\text{aDDD} = C/D * \text{DDD (des jeweiligen Medikaments)}$$

Alle im Folgenden verwandten Werte in dieser Arbeit sind aDDD's.

Das DDD-System ist ein vom World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology definiertes Referenzsystem zur Vergleichbarkeit des Medikamentenkonsums in der Arzneimittelverbrauchsforschung und beruht auf dem Mittelwert der Dosisempfehlungen der Hersteller für die Hauptindikation des Wirkstoffs. Die DDD ist somit vielmehr rechnerische statistische Größe und nicht gleichzusetzen mit therapeutisch wirksamer, empfohlener oder verschriebener Dosis. [129] Da jedoch bis heute bis auf das DDD-System kein Äquivalenzdosis-System zur Vergleichbarkeit der verschiedenen AD existiert, verwenden wir es trotz seiner Schwächen in dieser Arbeit. Ein tatsächliches Äquivalenzdosis-System wäre für den klinischen Alltag jedoch von enormer Bedeutung, insbesondere bei Präparatwechsel bei Unverträglichkeit oder Teratogenitätsbedenken bei einer ungeplanten Schwangerschaft. Erste Forschung in diese Richtung wurde beispielsweise durch Hayasaka et al. im Jahre 2015 unternommen, die Forschergruppe analysierte 83 Studien mit insgesamt über 14 000 Teilnehmer:innen und entwickelte auf dieser Basis ein Referenzsystem, welches AD in Bezug zu Fluoxetin 40 mg setzt. Allerdings war die Datenlage zu manchen AD relativ schwach und weitere Forschung ist notwendig. [130] In Tabelle 1 ist die jeweilige DDD der analysierten Medikamente zu finden. [131]

Um das Ansteigen oder Absinken der Serumspiegel innerhalb der Schwangerschaft zu eruieren, errechneten wir die Differenz (= 'Fold Change', FC) der um die verschiedenen



Dosierungen angeglichenen aDDD-Werte für jeweils zwei direkt aufeinanderfolgende Messungen:

$$FC = \frac{\text{aDDD-Konzentration im Serum zum späteren Zeitpunkt}}{\text{aDDD-Konzentration im Serum zum früheren Zeitpunkt}}$$

Hierbei bedeuten Werte <1 einen Abfall der therapeutisch aktiven Fraktion, während Werte >1 auf einen Anstieg im Serum hindeuten.

Post partum analysierten wir mittels der 'Milk-to-plasma-ratio' (M/P) die Eindringtiefe des Medikaments in die Muttermilch:

$$M/P = \frac{\text{aDDD-Konzentration in Muttermilch}}{\text{aDDD-Konzentration in Serum}}$$

Je größer die M/P, desto stärker ist die Tendenz eines Medikaments, in die Muttermilch überzugehen und dort ggf. zu akkumulieren. Allerdings kann die M/P insbesondere bei sehr niedrigen Serumspiegeln irreführend hoch ausfallen und muss deswegen immer in Zusammenschau mit den konkreten Werten bzw. mit anderen M/P-Messungen analysiert werden. [114]

## 2.4 Statistische Analyse

Die deskriptiven Berechnungen der oben genannten Werte wurden in Microsoft Excel (Version Microsoft 365) durchgeführt. Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS (IBM® SPSS® Statistics, Version 26). Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk auf Normalverteilung geprüft. Die durchgeführten Berechnungen wurden mit Friedman-Test, Wilcoxon-Test, Spearman-Rho-Test, Student's-t-Test, Pearson- $\chi^2$ -Test, Kruskal-Wallis-Test sowie Fisher's Z-Transformation vorgenommen. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Aufgrund des Pilotcharakters der Studie verzichteten wir auf eine Korrektur für multiples Testen.

## 2.5 Datenschutz

Die retrospektiv kollektierten Medikamentenspiegel sowie die dazugehörigen telefonisch erhobenen personenbezogenen Daten wurden teils handschriftlich, teils direkt elektronisch festgehalten und anschließend durch Chiffrierung (in Zahlencodes) pseudonymisiert.

Darüber hinaus wurde die Studie in Übereinstimmung mit der Declaration of Helsinki und

nach den europäischen Richtlinien zur 'Guten Klinischen Praxis' (GCP) durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits im Paper „Psychotropic medication in pregnancy and lactation and early development of exposed children“ im Februar 2023 im British Journal of Clinical Pharmacology veröffentlicht. [132]

Insgesamt konnten wir von N=61 Patientinnen Daten während bzw. nach der Schwangerschaft erfassen, hierbei nahmen N=15 Patientinnen mehrere Medikamente gleichzeitig ein oder wechselten im peripartalen Zeitraum das Medikament, sodass wir insgesamt N=77 Datensätze erhielten. N=28 (45,9%) der Frauen nahmen während der Schwangerschaft Psychopharmaka ein (dies ergab bei N=5 in diesem Zeitraum mit mehreren Medikamenten behandelten Patientinnen N=34 Datensätze). Wie viele Probandinnen nach der Geburt parallel zur Medikamenteneinnahme gestillt haben, konnten wir aufgrund des retrospektiven Designs der Studie (und der damit einhergehenden teils eingeschränkten Erreichbarkeit der Probandinnen) nicht mit Sicherheit feststellen. Allerdings lässt sich anhand der Muttermilch-Datensätze sagen, dass bei N=52 Datensätzen (67,5%) die Kinder unter Psychopharmaka-Einnahme höchstwahrscheinlich gestillt wurden.

In Tabelle 2 ist eine Übersicht über demographische und phänotypische Daten der Probandinnen wie Alter, BMI, Bildungsabschluss sowie die Verteilung der Diagnosen und eingenommenen Medikamente zu finden. Analysiert wurden hierbei die Datensätze (nicht die Patientinnen), d.h. bei N=15 der Patientinnen kam es zu Mehrfachauswertung.

Von den N=28 Frauen, die Psychopharmaka in der Schwangerschaft einnahmen, hatten N=7 (25%) eine akute Episode ihrer Krankheit in diesem Zeitraum, während N=9 (32,13%) prophylaktisch psychotrope Medikamente einnahmen. Von den übrigen N=12 Probandinnen (42,87%) haben wir keine Angabe dazu, ob es sich um eine Akutbehandlung oder eine Erhaltungstherapie handelte.

Somatische Begleiterkrankungen hatten N=15 (24,59%) unserer Probandinnen, darunter Hypothyreose (N=8), Hyperthyreose (N=1), Asthma bronchiale (N=2), Diabetes mellitus Typ 2 (dauerhaft N=1; insulinpflichtiger Gestationsdiabetes N=1), Migräne (N=2), chronische Hepatitis B (N=1), Endometriose (N=1), Morbus Crohn (N=1) sowie Faktor-V-Leiden-Mutation (N=1) und nicht näher bezeichnete Tachykardie (N=1). Begleitmedikationen waren L-Thyroxin, Utrogest, Desloratadin, Bisoprolol und ASS.

Die Datensätze basieren allesamt auf im Talspiegel und Steady-State abgenommenen Proben. Einzig zwei Messungen im postpartalen Zeitraum für Amitriptylin und Quetiapin weichen davon ab, diese sind in der Analyse nochmals gekennzeichnet.

Von den N=77 Datensätzen waren N=38 Einzelmessungen zu einem einzigen Zeitpunkt (N=7 davon in der Schwangerschaft, N=31 davon p.p.). Bei N=39 Datensätzen konnten wir Messungen zu mehreren Zeitpunkten erheben, darunter waren N=25 im Schwangerschaftszeitraum; allerdings konnten wir nur für drei der Probandinnen zu allen Zeitpunkten (TR1 - PP1) Werte erfassen. Bei folgenden Medikamenten konnten wir Analysen durchführen:

SSRI: Citalopram, Escitalopram, Sertralin

SSNRI: Duloxetin, Venlafaxin

TZA: Amitriptylin, Clomipramin

tetrazyklische AD: Mirtazapin

atypische Antipsychotika: Aripiprazol, Quetiapin

### **3.1 Übersicht der Medikamenten-Serumspiegel Schwangerschaft vs. postpartum**

Zunächst betrachteten wir in einer Übersicht die Dynamik von Schwangerschaftswerten zu p.p.-Werten: hier analysierten wir N=18 Datenpaare (jeweils mindestens eine Messung während der Schwangerschaft und nach der Geburt). Bei mehreren Werten antepartal (a.p.) wählten wir die Messung, die am spätesten in der Schwangerschaft erhoben wurde (TR3 > TR2 > TR1). Bei mehreren Werten p.p. präferierten wir PP1. Von diesen Werten errechneten wir für die einzelnen Medikamente die Mittelwerte (s. Tabelle 3 sowie Abbildung 1).

Für alle Medikamentengruppen gemeinsam als aDDD's analysiert ergab sich ein signifikanter Anstieg der Serumspiegel (Wilcoxon-Test;  $p=0,016$  bei  $n=18$ ) um +54,54% von Schwangerschaft zu nach der Geburt. Allerdings war die Streuung der Werte bei beiden Zeitpunkten sehr hoch (a.p.: Mittelwert 53,59, SD 62,43; p.p.: Mittelwert 82,82, SD 76,58). Für die jeweiligen Medikamentengruppen separat konnte mittels Wilcoxon-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten festgestellt werden.

## 3.2 Detaillierte Analyse der TDM-Daten im Verlauf der Schwangerschaft

Um herauszufinden, wie sich die Serumspiegel der Medikamente über den Zeitraum der Schwangerschaft hinweg verhalten, analysierten wir die drei Schwangerschaftszeitpunkte TR1 (1.-12. SSW), TR2 (13.-28. SSW), TR3 (29.-40. SSW) und den Zeitraum PP1 ( $\leq 1$  Monat p.p.).

### 3.2.1 Betrachtung aller Medikamente gemeinsam

Zuerst betrachteten wir die Dynamik aller Medikamente gemeinsam (als aDDD-Mittelwert zusammengefasst): hier schien sich eine minimale Dynamik innerhalb der Schwangerschaft mit Abfall der Serumspiegel von TR1 zu TR2 und erneutem Anstieg von TR2 zu TR3 sowie ein deutlicher Anstieg der Werte p.p. abzuzeichnen (s. Abbildung 2).

### 3.2.2 Betrachtung differenziert nach hepatischer Verstoffwechslung

Eine Betrachtung aller Medikamente gemeinsam oder nach Medikamentengruppen differenziert ist nicht sehr aussagekräftig, da trotz ähnlichem Wirkmechanismus innerhalb einer Medikamentengruppe die verschiedenen Substanzen nicht zwangsläufig gleich metabolisiert und ausgeschieden werden. Zentral ist hier wie bereits beschrieben die hepatische Metabolisierung durch CYP-Enzyme. Zur Vereinfachung teilten wir nach maximal zwei Hauptenzymen ein, durch welche die analysierten Medikamente vorrangig verstoffwechselt werden (s. Tabelle 4).

Wie oben schon beschrieben verhalten sich die CYP-Enzyme unterschiedlich in der Schwangerschaft: CYP 2D6 und CYP 3A4 werden in relevantem Maße induziert (sind also verstärkt aktiv) und setzen ihre Substrate schneller um. CYP 2C19 wird hingegen nach jetzigem Forschungsstandpunkt ein wenig gehemmt (wohl aber in einem weitaus geringerem Maße als die Veränderung der anderen beschriebenen CYP-Enzyme) [78], die Substrate werden dementsprechend ggf. ein wenig langsamer verstoffwechselt. Tabelle 5 zeigt eine Gegenüberstellung der mutmaßlichen mit den tatsächlich in unserer Studienpopulation beobachteten Dynamiken. Teils kann keine nähere pharmakokinetische Einschätzung getroffen werden, da die beteiligten Enzyme in entgegengesetzter Weise in der Schwangerschaft beeinflusst werden (wie bei Citalopram der Fall) oder aber der genaue Effekt (und insbesondere dessen Ausmaß) einer Schwangerschaft auf die Aktivität des

Enzyms noch nicht abschließend geklärt ist (wie im Falle von CYP 2C19). Insbesondere für Sertralin sind Voraussagen kaum möglich, da dieses Medikament neben CYP 2C19 über mehrere weitere Enzyme verstoffwechselt wird und hier die genaue Interaktion der beteiligten Enzyme noch unzureichend erforscht ist. Zudem scheint insbesondere bei diesem Medikament der individuelle CYP 2C19-Phänotyp enorme Bedeutung zu haben.

Zwar waren unsere Fallzahlen bei dieser Betrachtung extrem gering, allerdings entsprachen bis auf Escitalopram all unsere Beobachtungen den Vermutungen, die basierend auf den jeweiligen Enzymbeeinflussungen in der Schwangerschaft getroffen werden können.

### **3.2.3 Betrachtung der einzelnen Medikamente**

Im Verlauf betrachteten wir jedes Medikament einzeln (s. Abbildung 3-12). Für eine Analyse mittels Friedman-Test waren die Fallzahlen zu gering bzw. es konnte bei ausreichender Fallzahl keine Signifikanz festgestellt werden.

Zuerst untersuchten wir alle Daten, von denen wir mindestens ein aufeinanderfolgendes Datenpaar vorliegen hatten und somit die intraindividuellen FC's errechnen konnten. Hierbei verwandten wir wie oben beschrieben die aDDD's der jeweiligen Rohdaten. Leider hatten wir nur von Citalopram, Sertralin und Amitriptylin jeweils einen kompletten Datensatz (alle vier peripartalen Zeitpunkte) einer Probandin zur Verfügung und konnten die Änderungsraten direkt zueinander in Relation setzen: Citalopram (n=1) erfuhr von TR1 zu TR2 einen moderaten Spiegelabfall (FC TR1/2=0,84), von TR2 zu TR3 eine moderate Hebung (FC TR2/3=1,22), genauso wie von TR3 zu PP1 (FC TR3/PP1=1,21) und somit über das Niveau von TR1 hinaus (FC TR1/PP1=1,25). Der Sertralinspiegel (n=1) fiel von TR1 zu TR2 deutlich ab (FC TR1/2=0,55), von TR2 zu TR3 hob er sich massiv (FC TR2/3=2,09) und fiel dann von TR3 zu PP1 wieder ab (FC TR3/PP1=0,7), sodass er unter dem Niveau von TR1 lag (FC TR1/PP1=0,81). Amitriptylin (n=1) erfuhr von TR1 zu TR2 einen massiven Abfall der Spiegel (FC TR1/2=0,26), von TR2 zu TR3 hoben sich die Spiegel wieder (FC TR2/TR3=1,38), um von TR3 zu PP1 nochmals stark zu steigen (FC TR3/PP1=2,10), ohne über das Niveau von TR1 zu kommen (FC TR1/PP1=0,74). Bei allen anderen war eine direkte Vergleichbarkeit nicht gegeben, ein Vergleich der FC's zwischen den Frauen erbrachte wie erwartet massive Widersprüchlichkeiten.

Aufgrund dessen betrachteten wir im Folgenden die interindividuellen FC's, indem wir (bei n>1) die Mittelwerte der aDDD's zum jeweiligen Zeitpunkt verwandten und aus diesen die Änderungsraten errechneten (s. Tabelle 6) (alle im folgenden Abschnitt genannten FC's

stammen aus der interindividuellen Analyse):

Während sich für Citalopram in der intraindividuellen Analyse eine Dynamik im Sinne eines Serumspiegelabfalls von TR1 zu TR2 und eines erneuten Anstiegs von TR2 zu TR3 über das Niveau von TR1 abzeichnete, fand sich bei der interindividuellen Analyse ein marginal positiver Trend während der Schwangerschaft: Hier verzeichneten wir einen kontinuierlichen Anstieg während der Schwangerschaft (FC TR1/2=1,02; FC TR2/3=1,03) sowie auch p.p. (FC TR3/PP1=1,13) über das Niveau von TR1 hinaus (FC TR1/PP1=1,16).

Escitalopram zeigte einen kontinuierlichen Spiegelabfall von TR1 bis TR3 (FC TR1/2=0,76; FC TR2/3=0,41), p.p. stiegen die Werte wieder (FC TR3/PP1=3,53) über das Niveau von TR1 (FC TR1/PP1=1,1).

Bei Sertralin stimmten die Analysen für den Schwangerschaftszeitraum überein, hier kam es auch in der interindividuellen Analyse von TR1 zu TR2 zu einem Spiegelabfall (FC TR1/2=0,51), von TR2 zu TR3 zu einem Anstieg (FC TR2/3=1,34). Post partum stiegen die Werte nochmals deutlich an (FC TR3/PP1=2,82), sodass sie (entgegen unserer intraindividuellen Analyse) über dem Niveau von TR1 lagen (FC TR1/PP1=1,96). Bei Sertralin fielen durchweg hohe Standardabweichungen der jeweiligen Mittelwerte auf.

Für Duloxetin hatten wir nur Daten von den Zeitpunkten TR1, TR2 und PP1. Hier ergab sich ein massiver Spiegelabfall von TR1 zu TR2 (FC TR1/2=0,14) sowie ein PP1-Wert auf Niveau von TR2 (FC TR1/PP1=0,17).

Für Venlafaxin waren nur Daten für TR2, TR3 und PP1 vorhanden: Es kam zu einem Spiegelabfall von TR2 zu TR3 (FC TR2/3=0,76), von TR3 zu PP1 zu einem Anstieg (FC TR3/PP1=2,14).

Amitriptylin zeigte sowohl in der intraindividuellen als auch der interindividuellen Analyse einen Spiegelabfall von TR1 zu TR2 (FC TR1/2=0,42). Während die Spiegel sich bei der intraindividuellen Analyse von TR2 zu TR3 wieder hoben, zeigten sie sich in der interindividuellen Analyse konstant (FC TR2/3=1). Nach Geburt stiegen die Spiegel in beiden Analysen wieder an (FC TR3/PP1=2,38), während das Niveau von TR1 in der intraindividuellen Analyse überschritten wurde, fand sich der Wert von PP1 in der interindividuellen Analyse im Niveau von TR1 (FC TR1/PP1=0,99). Allerdings ließ sich in der interindividuellen Analyse eine hohe Standardabweichung für PP1 feststellen.

Für Clomipramin ergab sich ein sukzessiver Abfall der Spiegel von TR1 über TR2 zu TR3 (FC TR1/2=0,92; FC TR2/3=0,94), der PP1-Wert war auf Niveau von TR3 (FC TR3/PP1=1,01), also unter dem Niveau von TR1 (FC TR1/PP1=0,87).

Mirtazapin zeigte einen annähernd konstanten Spiegel von TR1 zu TR2 (FC TR1/2=1,05) und

einen Spiegelabfall von TR2 zu TR3 (FC TR2/3=0,63). Von TR3 zu PP1 hoben sich die Spiegel wieder über das Ausgangsniveau von TR1 hinaus (FC TR3/PP1=2,15; FC TR1/PP1=1,41). Auch Mirtazapin wies für die Werte TR2, TR3 sowie PP1 hohe Standardabweichungen auf.

Für die Analyse von Aripiprazol standen uns nur Daten für die Zeitpunkte TR2 und TR3 zur Verfügung: hier kam es zu einem Spiegelabfall (FC TR2/3=0,59).

Bei Quetiapin beobachteten wir einen sukzessiven Abfall der Spiegel von TR1 über TR2 zu TR3 (FC TR1/2=0,78; FC TR2/3=0,38) und zu einem erneuten Anstieg von TR3 zu PP1 über das Niveau von TR1 hinaus (FC TR3/PP1=7; FC TR1/PP1=2,05). Allerdings fielen auch hier hohe Standardabweichungen für alle Mittelwerte auf.

Zusätzlich analysierten wir die peripartalen Daten hinsichtlich möglicher Korrelationen wie Dosis und BMI: Während die Tagesdosis für alle Medikamente bis auf den Zeitpunkt TR3 signifikant positiv mit den Serumspiegeln abgenommen im Talspiegel korrelierte (Spearman-Rho-Test; TR1  $r=0,83$ ,  $p=0,005$ ; TR2  $r=0,43$ ,  $p=0,04$ ; TR3  $r=0,34$ ,  $p=0,12$ ; T1  $r=0,72$ ,  $p=0,004$ ), konnten wir für den BMI zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation zu den Serumspiegeln finden (Spearman-Rho-Test,  $p>0,05$  für alle Zeitpunkte).

### 3.3 Detaillierte Analyse der TDM-Daten postpartum

Zusätzlich analysierten wir mögliche Dynamiken im Serum über einen Zeitraum von sechs Monaten post partum. (s. Tabelle 7). Leider hatten wir auch hier wenig Datensätze für die einzelnen Medikamente zur Verfügung. Mithilfe des Friedman-Tests zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Medikamentenspiegeln (C/D's aller Medikamente gemeinsam) zu den verschiedenen postpartalen Zeitpunkten; dies könnte unter anderem an der geringen Datenmenge gelegen haben (insgesamt  $N=57$  im postpartalen Zeitraum).

Es ließ sich kein genereller Trend der Serumdynamik anhand unserer Daten feststellen. Citalopram zeigte von PP1 zu PP2 einen moderaten Serumspiegelanstieg (FC PP1/2=1,14), weitere postpartale Daten fehlten hier. Escitalopram erfuhr in diesem Zeitraum einen Spiegelabfall (FC PP1/2=0,69), auch hier fehlten weitere Daten. Die Spiegel von Sertralin fielen von PP1 zu PP2 ab (FC PP1/2=0,59), weitere Daten waren nicht für die Analyse verfügbar. Für Duloxetin konnten wir auf keine postpartalen Daten zurückgreifen. Venlafaxin zeigte zwischen PP1 und PP3 einen Spiegelabfall (FC PP1/3=0,57), Daten für PP2 waren nicht vorhanden. Bei Amitriptylin sanken die Spiegel zunächst (FC PP1/2=0,8), um dann

wieder zu steigen (FCPP2/3=1,6). Für Clomipramin lagen uns p.p. keine Daten vor. Mirtazapin erfuhr erst eine Spiegelerhöhung (FC PP1/2=2,3), im Verlauf sank der Spiegel rapide (FC PP2/3=0,39). Von Aripiprazol hatten wir keine Daten vorliegen, die Spiegel von Quetiapin sanken von PP1 zu PP2 (FC PP1/2=0,79), weitere Daten fehlten auch hier. Zu beachten ist, dass wir hier nur sehr geringe Fallzahlen in die Analyse einfließen lassen konnten und sich bei allen  $n > 1$  hohe Standardabweichungen zeigten.

Da wir parallel zu den Serumwerten teils auch Muttermilch-Konzentrationen erheben konnten, betrachteten wir in diesen Fällen die C/D-Ratio sowie die M/P-Ratio, um die Penetrationsfähigkeit des jeweiligen Medikaments in die Muttermilch festzustellen. Wir konnten von N=12 Patientinnen Übergangsmilchproben (<2 Wochen p.p.) sowie von N=34 Patientinnen Proben reifer Muttermilch (>2 Wochen p.p.) mit jeweils parallel abgenommenen Serumproben eruieren:

Während der Phase der Übergangsmilch fielen höhere C/D-Muttermilch Werte für Venlafaxin (n=3; C/D-MM=4,55) auf. Die C/D-Werte der Muttermilch für Sertralin (n=2; C/D-MM=0,32), Amitriptylin (n=4, C/D-MM=0,78) sowie insbesondere Duloxetin (n=1; C/D-MM=0) und Quetiapin (n=3; C/D-MM=0,08) lagen allesamt <1.

Geringe M/P-Ratios (<1) beobachteten wir insbesondere bei Duloxetin (n=1; M/P=0) und Quetiapin (n=2; M/P=0,05), aber auch bei Sertralin (n=2; M/P=0,72) und Amitriptylin (n=4; M/P=0,83) ging kaum Wirkstoff in die Muttermilch über. Einzig Venlafaxin zeigte eine höhere M/P-Ratio (n=3; M/P=2,27) (s. Tabelle 8).

Betrachtete man die Daten zur reifen Muttermilch (s. Tabelle 9), zeigten sich höhere C/D-Muttermilch Werte für Escitalopram (n=5; C/D-MM=2,52) sowie insbesondere Venlafaxin (n=2; C/D-MM=6,5). Vergleichsweise niedrige Werte fanden wir bei Citalopram (n=1; C/D-MM=0,65) und Amitriptylin (n=9, C/D-MM=0,65); Clomipramin (n=2; C/D-MM=0,0) ging gar nicht, Quetiapin (n=3, C/D-MM=0,01) kaum in die Muttermilch über. Bei Sertralin konnten bei zwei Probandinnen vergleichsweise hohe Werte in der Muttermilch gefunden werden. Diese unterschieden sich so stark von den anderen Werten, dass wir sie als Ausreißer betrachteten. Ohne diese Werte fand sich Sertralin nur in geringer Konzentration in der reifen Muttermilch wieder (exkl. Ausreißer: n=7, C/D-MM=0,30). Auch Mirtazapin wies einen wesentlich höheren Wert auf, auch diesen werteten wir als Ausreißer, sodass auch Mirtazapin kaum in die Muttermilch übergang (exkl. Ausreißer: n=3, C/D-MM=0,89).

Geringe M/P-Ratios zeigten sich bei Citalopram (n=1; M/P=0,25); Amitriptylin (n=9; M/P=0,34), Clomipramin (n=2; M/P=0,0) sowie Quetiapin (n=3; M/P=0,03) gingen praktisch



nicht in die Muttermilch über. Exkludierte man die Ausreißer, gingen auch Sertralin (exkl. Ausreißer: n=6, M/P=0,29) und Mirtazapin (exkl. Ausreißer: n=3, M/P=0,8) nur in geringem Maß in die reife Milch über. Höhere M/P-Ratios errechneten wir für Escitalopram (n=5; M/P=1,75) sowie Venlafaxin (n=2; M/P=2,41).

Weiterhin untersuchten wir auch die nach der Geburt erhobenen Daten hinsichtlich möglicher Zusammenhänge zwischen Dosis und Medikamentenspiegeln im Serum und Muttermilch:

Die Tagesdosis der Medikamente korrelierte signifikant positiv mit den Serumspiegeln im Talspiegel für die Zeitpunkte T1, T2 und T3 (Spearman-Rho-Test; T1:  $r=0,92$ ,  $p=0,004$ ; T2:  $r=0,85$ ,  $p=0,001$ ; T3:  $r=0,64$ ,  $p=0,01$ ), bei T4 - T8 ließ sich vermutlich auch aufgrund sehr geringer Fallzahlen ( $n<10$ ) keine signifikante Korrelation feststellen.

Für alle Medikamente gemeinsam betrachtet ergab sich keine positive Korrelation zwischen Tagesdosis und Muttermilchspiegeln (Spearman-Rho-Test;  $p>0,05$  für alle Zeitpunkte), eine Analyse der einzelnen Medikamente war aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht sinnvoll. Gleiches zeigte sich bei den Serumspiegeln und korrelierenden Muttermilchspiegeln, hier zeigte sich bei Analyse aller Medikamente zusammen lediglich für T1 ein signifikanter Zusammenhang (Spearman-Rho-Test;  $r=0,76$ ,  $p=0,005$ ).

Korrelationen zwischen BMI und sowohl Serumspiegeln als auch Muttermilchspiegeln ließen sich wie auch schon im präpartalen Zeitraum nicht feststellen (Spearman-Rho-Test; alle Parameter  $p>0,05$ ). Insbesondere für Sertralin, welches sich aufgrund seiner Lipophilie vermehrt im Fettgewebe anreichert [133] und man aufgrund dessen einen inversen Zusammenhang zwischen BMI und Serum- bzw. Muttermilchkonzentration vermuten könnte, konnten wir weder in der Schwangerschaft noch postpartal einen Zusammenhang zwischen BMI und Serum- als auch Mutterspiegeln feststellen. (Spearman-Rho-Test;  $p>0,05$  für alle Zeitpunkte).

### **3.4 Geburt und Entwicklung der Kinder**

Ausführlichere Anamnesen zu Geburt und Entwicklung konnten wir von N=37 Kindern erfassen, darunter drei Zwillingsgeburten. Zwei der Kinder wurden von polypharmazierten Müttern geboren, sodass sich insgesamt N=39 Datensätze ergeben. N=17 der erfassten Datensätze gehörten zu Kindern, die während der Schwangerschaft psychopharmaka-exponiert waren.

In Tabelle 10 finden sich Kerndaten zum Gesundheitszustand der Kinder direkt nach Geburt.

Der Vergleich der Geburtsparameter SSW, Geburtsgewicht, Geburtsgröße, Kopfumfang, APGAR nach fünf bzw. zehn Minuten sowie Nabelarterien-pH und Base Excess von intrauterin mit Psychopharmaka exponierten zu nicht-exponierten Kindern zeigte bei keiner der Parameter einen signifikanten Unterschied (Student's-t-Test,  $p > 0,05$  für alle Parameter). Weiterhin ergab sich kein Unterschied hinsichtlich des Geburtsmodus sowie der Kindslage (Pearson- $\chi^2$ -Test,  $p > 0,05$  für alle Parameter). Allerdings fiel auf, dass mehr exponierte Kinder unter mittelschweren Auffälligkeiten direkt postpartal litten, während die nicht-exponierten Kinder häufiger leichte Auffälligkeiten aufwiesen (Pearson- $\chi^2$ -Test,  $p = 0,01$ ). Zwischen den Medikamenten, mit denen die Kinder exponiert waren, zeigten sich hinsichtlich Geburtsgewicht, Geburtsgröße und Kopfumfang keine signifikanten Differenzen (Kruskal-Wallis-Test,  $p > 0,05$  für alle Parameter).

In Tabelle 11 sind orientierende Daten der Entwicklung im ersten Lebensjahr bis hin zur U6 (10. - 12. Lebensmonat) zusammengetragen. Ein Vergleich der Kindsentwicklung im ersten Lebensjahr ergab keine signifikanten Differenzen (Pearson- $\chi^2$ -Test, jeweils  $p > 0,05$  für die Parameter Kindsentwicklung, Fütter-/Gedeihstörungen sowie übermäßiges Schreiverhalten) zwischen in utero exponierten zu nicht-exponierten Kindern.

In Tabelle 12 findet sich eine Zusammenstellung der Auffälligkeiten der intrauterin exponierten Neugeborenen, die durch unsere retrospektive telefonische Datenerhebung akquiriert wurden. Die Auffälligkeiten derjenigen Kinder, welche schon bei der Datenakquise in Frankfurt erhoben wurden, wurden in der Arbeit „Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit: Medikamentenspiegel in der Muttermilch und kindliche Entwicklung“ [123] von Katharina Preis ausführlich diskutiert.

### **3.5 Soziobiographische und psychosoziale Daten**

Zusätzlich konnten wir N=20 Patientinnen telefonisch nach einigen demographischen Eckdaten sowie ihrem subjektiven Erleben der Schwangerschaft und der frühen Mutterschaft befragen. (s. Tabelle 13).

Weiterhin analysierten wir mittels Kreuztabellen mögliche Zusammenhänge zwischen Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft und telefonisch erhobenen Daten zu Mutter und Kind:

Korrelierten wir die Indikationsstellung in der Schwangerschaft mit Parametern, die wir zum Schwangerschaftsverlauf und zur Geburt erhoben hatten (Schwangerschaftskomplikationen, Schwangerschaftswoche, Geburtsmodus, Geburtskomplikationen), so konnten wir bei keiner

Korrelation einen statistisch signifikanten Zusammenhang nach Fisher feststellen.

Korrelierten wir die Indikationsstellung in der Schwangerschaft mit Informationen über das exponierte Kind (Auffälligkeiten direkt nach der Geburt, vermehrtes Schreien, Fütter- bzw. Gedeihstörungen, Entwicklungsverzögerung), so ließ sich keine Häufung von negativen Folgen bei Kindern von Frauen, die aufgrund von akuten Episoden Psychopharmaka in der Schwangerschaft einnahmen, feststellen. Alle hier geschilderten Korrelationen sind jedoch nur Beobachtungen bei einer sehr kleinen Population ohne statistische Signifikanz.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Ergebnisse im Kontext des aktuellen Forschungsstandes**

Die Forschung bezüglich der Pharmakokinetik von Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit steckt noch in den Anfängen: es existieren nur einzelne Fallstudien bzw. Übersichtsarbeiten (welche jedoch zumeist nur Fallserien und Fallberichte zusammenfassen), die auf relativ geringen Fallzahlen beruhen und viele Störfaktoren nicht kontrollieren konnten. Zwar ist weitestgehend bekannt, wie die einzelnen Medikamente pharmakokinetisch verstoffwechselt werden und auch die Effekte, die eine Schwangerschaft auf den Organismus haben kann, sind gut erforscht, jedoch lässt sich daraus schwer ableiten, wie sich eine Schwangerschaft explizit auf die Bioverfügbarkeit von Medikamenten auswirkt. Zu wenig ist bekannt über den prozentualen Anteil der beteiligten Stoffwechselprozesse (insbesondere der CYP-P450-Enzyme) und den genauen Effekt der Schwangerschaft auf diese. Aus diesem Grund ist weitergehende Forschung durch Analyse von Serumspiegeln der einzelnen Medikamente im Verlauf der Schwangerschaft für die klinische Praxis unabdingbar. Bis dato behelfen sich betreuende Ärzt:innen teils mit TDM und passen die Dosis dementsprechend an, valideres Wissen über die zu erwartende Dynamik der Spiegel wäre hier jedoch von enormer Relevanz, um die Scheu vor Über- bzw. Underdosierung zu mindern und mit mehr Sicherheit hinsichtlich Dosierung Psychopharmaka verschreiben zu können.

Aufgrund des retrospektiven Designs mit Analyse naturalistischer Stichproben aus der klinischen Routine hatten wir in den meisten Fällen keine vollständigen Datensätze zur Verfügung und mussten viele Störfaktoren akzeptieren. So sind unsere Ergebnisse nur als explorativ und vorläufig zu interpretieren.

Hauptziel dieser Arbeit war die Analyse der pharmakokinetischen Dynamik innerhalb der Schwangerschaft. Bei den allermeisten Medikamenten lassen unsere Daten einen Abfall der Spiegel innerhalb der Schwangerschaft vermuten:

Citalopram zeigte in der intraindividuellen Analyse (n=1) einen Abfall vom ersten zum zweiten Trimenon sowie einen Anstieg zum dritten Trimenon und postpartal über den Wert des ersten Trimenons hinaus. Die interindividuelle Betrachtung ergab annähernd konstante Spiegel während der Schwangerschaft und postpartum. Allerdings hatten wir auch für die interindividuelle Analyse nur zwei Datensätze zur Verfügung. Wie oben ausgeführt wird Citalopram über CYP 2D6 und CYP 2C19 metabolisiert; das Erste wird in der Schwangerschaft induziert, das Zweite eher geringfügig gehemmt. Allerdings hängt der Nettoeffekt der Veränderung wie schon beschrieben sehr vom individuellen Genotyp beider Enzyme ab. Somit lässt sich schwerlich eine generelle Voraussage bezüglich der Pharmakokinetik treffen. Bisherige Studien bezüglich der Pharmakokinetik von Citalopram postulieren übereinstimmend einen moderaten Abfall der Spiegel: Eine Forschergruppe um Heikkinen analysierte im Jahr 2002 elf Probandinnen und dokumentierte während der gesamten Schwangerschaft um rund -40% niedrigere Werte verglichen mit einem Referenzzeitpunkt zwei Monate postpartal. [73] 2008 verglichen Sit et al. Daten von drei Probandinnen zwischen der 20. SSW und der Geburt, hier kam es zu einem Spiegelabfall und einem erneuten Spiegelanstieg postpartum. Die Forschergruppe stellte zudem die These auf, dass der Spiegelabfall vorrangig durch das durch CYP 2D6 metabolisierte inaktive R-Enantiomer verursacht sein könnte und dieser somit keine klinische Relevanz besitzen könnte. [81] Diese Überlegung wird bestärkt durch die Ergebnisse bezüglich Escitalopram, des aktiven S-Enantiomers: Escitalopram erfährt in den bisherig veröffentlichten Studien kaum Veränderung (s. unten). Eine Differenzierung in Enantiomere wurde in unserer Arbeit nicht vorgenommen. In zukünftigen Analysen sollte die separate Analyse der Enantiomere jedoch Betrachtung finden, um dieser Frage nachzugehen. Auch eine norwegische Studie durch Westin et al. im Jahre 2017 mit N=37 Probandinnen zeigte einen sukzessiven Abfall der Spiegel über die Schwangerschaft hinweg bis zu -24% im dritten Trimenon, hier wurde nur der Summenspiegel von Citalopram gemessen.

Schoretsanitis et al. verfassten im Jahre 2020 eine Metaanalyse über die Pharmakokinetik von Antidepressiva in der Schwangerschaft: sie extrahierten (Roh-)daten aus den bis dato existierenden Studien und führten eine Sekundäranalyse der Pharmakokinetik zwischen Ausgangszeitpunkt (ante- oder >1 Monat postpartal) und dem dritten Trimenon durch. Wenn

möglich, verwandten sie dazu die individuellen Patientinnendaten, falls nur Kohorteninformation zugänglich war, berechneten sie kombinierte Änderungsraten. Sie verwandten somit als erste Studie die Daten der einzelnen Patientinnen als Referenz und ermittelten die intraindividuellen Änderungsraten. Bei  $n > 1$  berechneten sie die Mittelwerte der intraindividuellen Änderungsraten statt die Änderungsraten der Mittelwerte. Für Citalopram bestätigte die Forschergruppe den Trend zu reduzierten Serumspiegeln in der Schwangerschaft, sie errechnete eine kombinierte Änderungsrate von 0,7 im Vergleich zum Ausgangswert. In die Analyse flossen die Einzelstudien von Heikkinen et al., Westin et al. sowie Sit et al. mit ein. [79]

Auch für Escitalopram hatten wir nur Daten von zwei Probandinnen zur Verfügung, hier stellte sich ein deutlicher sukzessiver Spiegelabfall während der Schwangerschaft mit Anstieg postpartum dar. Das Medikament wird über CYP 2C19 abgebaut, folglich könnte auf Basis dieser Erkenntnis vermutet werden, dass die Spiegel tendenziell eher konstant bzw. sogar leicht steigend sein könnten. Jedoch hängt die Aktivität von CYP 2C19 wie schon erwähnt sehr vom individuellen Genotyp ab. Unsere Ergebnisse stehen im Widerspruch zum aktuellen Forschungsstand, nach dem Escitalopram kaum Veränderung erfährt: Sit et al. beobachteten 2008 bei zwei Probandinnen einen gemittelten Anstieg der Konzentrationen um +9% von der 20. SSW zum Geburtszeitpunkt, drei Monate p.p. waren die Werte wieder auf dem Niveau der 20. SSW. [81] Westin et al. untersuchten im Jahr 2017  $N=61$  mit Escitalopram behandelte Schwangere, auch diese Forschergruppe verzeichnete marginale, nicht signifikante Spiegelhebungen bis zu +7% im dritten Trimenon verglichen zu einem Referenzwert außerhalb der Schwangerschaft. [80] Schoretsanitis et al. inkludierten die Daten von Sit et al. sowie Westin et al. und errechneten eine kombinierte Änderungsrate von 1,1. [79] Eine PBPK-Studie von Poweleit et al. aus dem Jahr 2021, welche basierend auf dem genetischen CYP 2C19-Status für Escitalopram die Spiegelentwicklung von langsam, intermediär, normal, schnell und ultraschnell Metabolisierenden skizzierte, kam zum Schluss, dass nur bei langsam Metabolisierenden ein geringer Spiegelabfall innerhalb der Schwangerschaft stattfindet, während bei allen anderen Metabolisierungstypen die Spiegel tendenziell ansteigen. Allerdings wurde für diese Simulation lediglich CYP 2C19 (welches hauptsächlich für die Metabolisierung von Escitalopram verantwortlich ist) mit einbegriffen, weitere Enzyme wie CYP 3A4 und CYP 2D6 könnten die Verstoffwechslung jedoch mit beeinflussen. [76] Ausführlichere klinische und PBPK-Studien unter Einbezug von verschiedenen CYP-P450-Enzymen wären für eine valide Trendeinschätzung unerlässlich. Die Abweichungen unserer

Beobachtungen vom aktuellen Forschungsstand könnten einerseits durch die geringe Fallzahl begründet sein, unter Umständen waren jedoch auch gerade unsere beiden Patientinnen langsam Metabolisierende.

Insgesamt konnten wir für Sertralin von N=6 Frauen Datensätze im peripartalen Zeitraum gewinnen; nur von einer Frau hatten wir alle vier peripartalen Messzeitpunkte vorliegen: die intraindividuelle Betrachtung zeigte hier einen Abfall der Spiegel vom ersten zum zweiten Trimenon, einen deutlichen Anstieg zum dritten Trimenon und annähernd gleichbleibende Spiegel im ersten Monat p.p.. In der interindividuellen Analyse beobachteten wir eine Halbierung der Spiegel vom ersten zum zweiten Trimenon (allerdings bei n=1 zum Zeitpunkt TR1) sowie einen eindeutigen Anstieg der Spiegel vom zweiten zum dritten Trimenon sowie von hier aus nochmals zum postpartalen Zeitraum. Allerdings zeigte sich bei allen Werten eine hohe Standardabweichung in der interindividuellen Analyse. In der Literatur kommen die Autoren zu widersprüchlichen Ergebnissen: Westin et al. beobachteten anhand von N=24 Schwangeren einen sukzessiven statistisch signifikanten Spiegelanstieg von bis zu +68% im dritten Trimenon im Vergleich zum Referenzzeitpunkt außerhalb des Schwangerschaftszeitraums [80]; auch Heinonen et al. verzeichneten bei neun Patientinnen einen Spiegelanstieg vom zweiten über das dritte Trimenon zu nach der Geburt, allerdings waren diese Änderungen in ihrer Analyse nicht statistisch signifikant. [91] Entgegen diesen Ergebnissen kamen eine Reihe Studien zu dem Schluss, dass sich die Spiegel von Sertralin peripartal tendenziell verringern würden: Sit et al. untersuchten die Daten von sechs Schwangeren und fanden zwar einen Spiegelanstieg vom zweiten zum dritten Trimenon, dann jedoch einen Spiegelabfall insbesondere in der Spätschwangerschaft, welcher sich postpartal wieder normalisierte. [81] Auch Freeman et al. beobachteten anhand von sechs Frauen einen nicht signifikanten Abfall der Serumspiegel vom zweiten zum dritten Trimenon und einen Anstieg postpartal. [93] Die Analyse von Schoretsanitis et al. im Jahre 2020 bezog nur Westin et al., Sit et al. und Freeman et al. mit ein und ergab eine kombinierte Änderungsrate von 1,38 zwischen Ausgangszeitpunkt (ante- oder >1 Monat postpartal) und drittem Trimenon. [79] In einer sehr aktuellen Studie von 2022 dokumentierten Stika et al. anhand von N=47 Schwangeren konstant niedrige Spiegel von Beginn der Schwangerschaft an, im dritten Trimenon von -22% im Vergleich zum postpartalen Vergleichszeitpunkt (>8 Wochen postpartal). Die Forschergruppe nahm zudem eine Genotypisierung von häufigen Varianten der Gene der CYP-Enzyme CYP 2C19 und CYP 2D6 vor: eine separate Analyse der verschiedenen Genotypen ergab, dass es keine Unterschiede der Serumdynamik zwischen den

verschiedenen CYP 2D6-Metabolisierungstypen (langsam, intermediär, normal, schnell sowie ultraschnell) gab. Bei der Analyse der CYP 2C19-Genotypen kam es allerdings bei langsam und intermediär Metabolisierenden zu signifikanten Serumabfällen, während die Forschergruppe bei normal, schnell und ultraschnell Metabolisierenden keine Spiegelveränderung verzeichnete. [134] Sie führte die Reduktion der Serumkonzentrationen bei langsam und intermediär Metabolisierenden auf das Überwiegen der anderen an der Metabolisierung beteiligten CYP-Enzyme CYP 3A4 und CYP 2B6 zurück, welche beide in der Schwangerschaft induziert werden. Wie anhand der widersprüchlichen Forschungsergebnisse ersichtlich, lässt die komplexe Metabolisierung von Sertralin keine simple Hypothese hinsichtlich der Kinetik in der Schwangerschaft zu. Je nach spezifischer Affinität der beteiligten Enzyme zum Medikament und je nach Genotyp (insbesondere für CYP 2C19) kommt es zu unterschiedlichen C/D's; Bei der Normalbevölkerung weiß man beispielsweise, dass langsam Metabolisierende wesentlich höhere C/D's aufweisen als normal, schnell sowie ultraschnell Metabolisierende. [135, 136] Diese Faktoren könnten Grund für die große interindividuelle Varianz sein, die sich sowohl in unserer Analyse, in den von uns genannten Studien zum Thema Sertralin in der Schwangerschaft als auch in Untersuchungen an nicht-schwangeren Proband:innen [137, 138] zeigt. Neuere Studienergebnisse wie beispielsweise die Arbeit von Stika et al. oder das PBPK-Modell von Almurjan et al. [139] legen dies nahe, jedoch sind diese Beobachtungen durch weitere klinische Untersuchungen an schwangeren Patientinnen noch nicht validiert worden. Sertralin ist trotz seiner hohen Proteinbindung sehr lipophil und reichert sich dementsprechend in lipophilen Geweben an [133], sowohl bei unseren Probandinnen als auch bei Stika et al. ließ sich jedoch keine Korrelation zwischen BMI und den C/D's für Sertralin feststellen. Zu diesem Ergebnis kamen auch Reis et al., die die Sertralin-Pharmakokinetik bei nicht-schwangeren Proband:innen untersuchten. [138] Unsere Vermutung, der BMI könnte eine Störvariable darstellen, lässt sich somit hiermit nicht erhärten.

Bezüglich Duloxetin stand uns nur ein einziger Datensatz zur Verfügung: bei der Patientin kam es zu einem massiven Abfall der Spiegel vom ersten zum zweiten Trimenon, Werte für das dritte Trimenon fehlten, der Wert nach Geburt lag knapp über dem Niveau des zweiten Trimenons. Unsere Beobachtungen decken sich mit der Tendenz, die man anhand der Metabolisierung vorrangig durch CYP 2D6 vermuten kann: das Enzym wird in der Schwangerschaft induziert und setzt seine Liganden verstärkt um, sodass sich die Konzentration des Medikaments im Serum reduzieren könnte. Bis dato gibt es keine weiteren

## Forschungsarbeiten zur Pharmakokinetik von Duloxetin.

Die Pharmakokinetik von Venlafaxin konnten wir bei insgesamt vier Schwangeren untersuchen, von allen Probandinnen fehlten uns allerdings Daten für das erste Trimenon. Bei unserer Analyse stellten wir einen moderaten Spiegelabfall vom zweiten zum dritten Trimenon sowie einen Anstieg postpartum fest. Klier et al. veröffentlichten 2007 einen Fallbericht, auch sie beobachteten durchgehend niedrige Spiegel (um ca. -60% im Vergleich zum postpartalen Referenzwert) in allen drei Trimenon mit einem deutlichen Anstieg postpartum. [140] 2014 analysierte eine Forschergruppe um ter Horst die Daten von sieben Probandinnen während der Schwangerschaft und dokumentierte annähernd konstante Spiegel im ersten und zweiten Trimenon, einen deutlichen Spiegelabfall vom zweiten zum dritten Trimenon sowie einen erneuten Anstieg postpartum. [96] Westin et al. kamen 2017 anhand von N=33 Datensätzen zu dem Schluss, dass es keine signifikante Veränderung der Summenspiegel von Venlafaxin während der Schwangerschaft gebe. [80] Schoretsanitis et al. errechneten basierend auf den gerade genannten Arbeiten eine kombinierte Änderungsrate von 1,0. [79] Die große interindividuelle Varianz in sowohl in unserer als auch in den hier beschriebenen veröffentlichten Arbeiten und deren unterschiedliche Ergebnisse könnten auch hier im Einfluss der individuellen Affinität und genetischen Ausstattung von CYP 2D6, dem haupt-metabolisierenden Enzym, begründet sein. Dies legen Studienergebnisse an nicht-schwangeren Patient:innen nahe [141], explizite pharmakogenetische Untersuchungen zum CYP 2D6-Polymorphismus hinsichtlich der Venlafaxinspiegel während der Schwangerschaft sind jedoch noch nicht erfolgt.

Bei Amitriptylin beobachteten wir bei insgesamt fünf Probandinnen einen deutlichen Spiegelabfall vom ersten zum zweiten Trimenon und einen konstanten bzw. leicht ansteigenden Spiegel (interindividuelle bzw. intraindividuelle Analyse) zum dritten Trimenon mit einer erneuten Spiegelhebung postpartal. Unsere Beobachtungen passen zu der Vermutung, die man basierend auf der CYP-Metabolisierung aufstellen kann: die Umwandlung von Amitriptylin zu Nortriptylin (beides aktive Metaboliten) wird durch CYP 2C19 katalysiert, welches bei den meisten Menschen in der Schwangerschaft tendenziell weniger aktiv ist (je nach Genotyp); beide aktiven Metaboliten werden durch CYP 2D6 deaktiviert, das induziert wird. Es kann vermutet werden, dass es in der Schwangerschaft zu einer veränderten Balance zwischen Amitriptylin und Nortriptylin kommt; Da jedoch beide Metaboliten aktiv sind und beide durch CYP 2D6 verstärkt abgebaut werden, kann man davon ausgehen, dass es zu einem Spiegelabfall kommt. Obwohl Amitriptylin eines der ältesten



Antidepressiva ist, gibt es bis heute keine Studie, die sich mit der Pharmakokinetik des Medikaments in der Schwangerschaft befasst. Allerdings gibt es Untersuchungen zu Nortriptylin (einem der aktiven Metaboliten): die vorhandenen zwei Studien berichten übereinstimmend von einem Spiegelabfall in der Schwangerschaft, die Fallzahlen beider Studien waren jedoch gering (sechs respektive eine Probandin). [142, 143]

Clomipramin konnten wir anhand von zwei Datensätzen untersuchen; hier zeigte sich ein sukzessiver moderater Spiegelabfall während der Schwangerschaft und ein stabiler Spiegel vom dritten Trimenon bis zum postpartalen Zeitraum. Wie auch bei Amitriptylin wird die Umwandlung von Clomipramin in Desmethylclomipramin durch CYP 2C19 katalysiert, während beide aktiven Metaboliten durch CYP 2D6 abgebaut werden. Auch hier lässt sich vermuten, dass der Nettoeffekt von CYP 2D6 stärker ist und es somit zu einer Reduktion der Serumlevel innerhalb der Schwangerschaft kommt. Diese Theorie wird sowohl durch unsere als auch durch die bis dato veröffentlichten Studien untermauert: Wisner et al. protokollierten in einem Fallbericht die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung bei einer Schwangeren [142], Serumproben wurden hier nicht abgenommen. Passend zu unseren Ergebnissen beobachteten auch ter Horst et al. an zwölf Probandinnen einen sukzessiven Spiegelabfall während der Schwangerschaft. [144]

Mirtazapin präsentierte in unseren Analysen (anhand von insgesamt fünf Datensätzen) konstante Spiegel vom ersten zum zweiten Trimenon sowie einen Spiegelabfall vom zweiten zum dritten Trimenon und einen Anstieg postpartum. Das Medikament wird vorrangig durch CYP 2D6 und CYP 3A4 abgebaut, unsere Beobachtungen decken sich somit mit der vermuteten Dynamik in der Schwangerschaft, nach welcher die Spiegel sinken sollten. Leider existieren auch zu Mirtazapin bis heute keine Studien zur Pharmakokinetik in der Schwangerschaft.

Für Aripiprazol lagen uns nur von zwei Patientinnen Daten ausschließlich zu Trimenon zwei und drei vor, hier kam es zu einem deutlichen Spiegelabfall. Diese Beobachtungen decken sich mit der Vermutung, die man anhand des Metabolisierungsweges über CYP 2D6 und CYP 3A4 aufstellen kann: die Enzyme sind in der Schwangerschaft verstärkt aktiv und setzen ihre Liganden folglich schneller um, was in einem Abfall der Serumspiegel resultiert. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit der Literatur, so kommen die zum Thema veröffentlichten Studien zum selben Schluss: Windhager et al. beobachteten 1996 bei drei Probandinnen einen

kontinuierlichen Spiegelabfall während der Schwangerschaft und einen Anstieg der Spiegel postpartum. [143] Westin et al. untersuchten 2018 zwölf mit Aripiprazol behandelte Schwangere und dokumentierten einen kontinuierlichen sukzessiven Spiegelabfall bis zu -52% im dritten Trimenon. [102]

Für die Analyse von Quetiapin standen uns insgesamt vier Datensätze zur Verfügung, hier stellen wir einen sukzessiven Spiegelabfall im Verlauf der Schwangerschaft und einen Anstieg postpartum fest. Unsere Beobachtungen decken sich mit denen anderer Forscher:innen hinsichtlich der vermuteten Dynamik: auch Quetiapin wird vorrangig durch CYP 2D6 und CYP 3A4 abgebaut. Klier et al. beobachteten 2007 an einer Probandin konstant niedrigere Spiegel in der Schwangerschaft verglichen zum postpartalen Referenzzeitpunkt. [140] Auch Westin et al. untersuchten im Jahr 2018 N=33 Schwangere und dokumentierten einen kontinuierlichen sukzessiven Spiegelabfall von bis zu -76% im dritten Trimenon. [102] Ebenfalls 2018 protokollierten Pinheiro et al. bei acht von zehn untersuchten Schwangeren die Notwendigkeit zur Dosiserhöhung aufgrund von klinischen Symptomen im Verlauf der Schwangerschaft. [103] Allerdings wurden hier keine Serumproben abgenommen, C/D's konnten deswegen nicht errechnet werden.

Postpartal scheinen sich die metabolischen Veränderungen innerhalb der ersten zwei bis drei Monate wieder zu normalisieren: beispielsweise nimmt die Aktivität von CYP 2D6 und CYP 3A4 wieder ab. [145] Allerdings beobachteten manche klinische Studien betreffend der Antidepressiva-Pharmakokinetik eine vorübergehend überschießende Reaktion: Wisner et al. analysierten 1997 die Pharmakokinetik von Nortriptylin im postpartalen Zeitraum und stellten eine vorübergehende Spiegelhebung mit Höchstwert um die sechste Woche p.p. fest, danach fielen die Spiegel wieder und zeigten sich ab der elften Woche p.p. stabil. [72] Auch Sit et al. protokollierten die Serumspiegel von Citalopram, Escitalopram und Sertralin zwei bis zwölf Wochen postpartal und stellten einen transienten Höchstwert zwei bis vier Wochen p.p. fest, nach zwölf Wochen waren die Spiegel wieder deutlich niedriger. [81] Die meisten Studien zum Thema Pharmakokinetik in der Schwangerschaft setzen die Schwangerschaftswerte nur zu einem einzigen Referenzzeitpunkt präpartal oder >4 Wochen postpartal in Relation. [73, 79, 80, 91] Es gibt außer den oben schon genannten Studien keine weiteren, die sich explizit mit der Dynamik kurz nach der Geburt befassen.

Unsere Daten lassen keinen generellen Trend vermuten, allerdings waren unsere Fallzahlen auch sehr gering und die Standardabweichungen bei  $n > 1$  durchweg hoch.

Citalopram erfährt sowohl in unserer Analyse als auch in den bisherigen Studien zum Thema (s. oben) einen Anstieg der Spiegel (vom dritten Trimenon bis zur achten Woche, Daten zu späteren Zeitpunkten fehlten uns). Dies passt zur Annahme, dass sich die Spiegel aufgrund der aufgehobenen Induktion von CYP 2D6 wieder erholen sollten. Die Studie von Sit et al. hatte einen längeren Beobachtungszeitraum und protokollierte ab der 6. Woche einen erneuten Abfall der Spiegel. Womöglich kommt es direkt postpartal zu einer überschießenden Hemmung von CYP 2D6, welche sich im Verlauf nivelliert. Hier ist weitere Forschung mit detailliertem Einbezug des postpartalen Zeitraums notwendig.

Escitalopram wird vorrangig über CYP 2C19 abgebaut, welches in der Schwangerschaft marginal gehemmt wird. Theoretisch müssten die Medikamentenspiegel folglich in der Schwangerschaft leicht steigen und p.p. wieder abfallen. Dies belegen sowohl die aktuelle Studienlage (s. oben) als auch unsere postpartalen Daten: Zwar erfährt Escitalopram in unserer Analyse vom dritten Trimenon zum ersten Monat p.p. noch einen Anstieg der Spiegel, zum zweiten Monat hin fallen die Spiegel jedoch wieder, weitere Analysezeitpunkte fehlten uns auch hier. Der von uns dokumentierte konstante Anstieg der Spiegel vom dritten Trimenon zum ersten postpartalen Messzeitpunkt könnte auf einer langsamen Normalisierung der Metabolisierung innerhalb der ersten postpartalen Wochen beruhen, wir hatten jedoch vom dritten Trimenon nur einen Messwert zur Verfügung, welcher die Dynamik auch verfälscht haben könnte.

Sertralin präsentierte sowohl in den veröffentlichten Studien als auch in unseren Untersuchungen einen Spiegelanstieg vom dritten Trimenon zum ersten Monat postpartal (s. oben). Danach kam es sowohl bei der Studie von Sit et al. [81] als auch bei unserer Kohorte zu einem Spiegelabfall. Diese Beobachtung könnte auf eine vorübergehend überschießende Ausgleichsbewegung hindeuten, die im Verlauf korrigiert wird.

Ähnliches beobachteten wir auch bei Venlafaxin: Die Literatur berichtet einstimmig von einem postpartalen Serumanstieg (s. oben), auch wir stellten vom dritten Trimenon zum ersten Monat p.p. einen Spiegelanstieg fest, von dort aus fielen die Spiegel zum dritten postpartalen Monat jedoch wieder. Diese Dynamik könnte auch hier Zeichen einer temporären Suppression von CYP 2D6 sein.

Amitriptylin zeigte in unserer Kohorte einen initialen Anstieg der Spiegel vom dritten Trimenon zum ersten Monat postpartal, im zweiten Monat kam es kurzzeitig zu einem Abfall, welcher zum dritten Monat wieder ausgeglichen wurde. Unsere Beobachtungen könnten auch hier Ausdruck eines allmählichen ‚Einpendelns‘ des Metabolismus, insbesondere der Aktivität von CYP 2D6, darstellen. Über Amitriptylin selbst gibt es keine veröffentlichten Studien, Wisner et al. analysierten wie oben schon erwähnt jedoch die Pharmakodynamik von Nortriptylin, einem der aktiven Metaboliten: Sie dokumentierten eine vorübergehende Spiegelhebung bis zur sechsten Woche p.p., einen allmählichen Abfall danach und konstante Spiegel ab Woche elf. [72]

Mirtazapin wird über CYP 2D6 und CYP 3A4 abgebaut und erfuhr in unserer Population einen Spiegelabfall während der Schwangerschaft und einen Anstieg der Spiegel vom dritten Trimenon über den ersten zum zweiten postpartalen Monat. Danach sank der Spiegel wieder. Leider haben wir für das Medikament keine Ergebnisse anderer Studien zum Vergleich, womöglich sind die von uns beobachteten Schwankungen auch hier auf eine kurzzeitig ausgeprägtere Suppression der beiden metabolisierenden Enzyme zurückzuführen.

Quetiapin erfuhr übereinstimmend mit den übrigen Forschungsergebnissen einen Spiegelabfall in der Schwangerschaft und einen Anstieg vom dritten Trimenon zum ersten Monat postpartum. Danach sanken die Spiegel in unserer Analyse wieder. Leider gibt es keine andere Studie, die einen längeren Beobachtungszeitraum aufweist und die weitere Pharmakokinetik von Quetiapin postpartal untersucht hat. Wie bei den anderen Medikamenten schon postuliert, kann unsere Beobachtung womöglich auf eine überschießende Suppression von CYP 2D6 und CYP 3A4 hinweisen.

Bis jetzt ist nicht genau bekannt, wie schnell der mütterliche Organismus wieder zu seinem normalen Metabolismus zurückfindet und ob es gegebenenfalls im Verlauf zu transienten überschießenden Veränderungen kommt. Unsere Beobachtungen und auch diejenigen von Sit et al. sowie Wisner et al. legen dies nahe, allerdings bräuchte es hier sowohl explizite Studien zu den einzelnen CYP-P450-Enzymen und ggf. zu ihren genetischen Varianten als auch zu den Medikamenten an sich.

Wie erwartet korrelierte die Dosis auch postpartal mit den Serumspiegeln. Die Vermutung, die Medikamente könnten sich in ausgeprägterem Maße im Fettgewebe anreichern und ein höherer BMI könnte in geringeren Serumspiegeln resultieren, konnten wir nicht verifizieren;

bei uns ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen BMI und Serumspiegeln feststellen.

Gemäß unseren Ergebnissen diffundieren fast alle Psychopharmaka in mehr oder minder ausgeprägtem Umfang in die Muttermilch: bis auf Venlafaxin (bzgl. Übergangsmilch n=3, C/D MM=4,55; bzgl. reifer Milch n=2, CD MM=6,5) ließen sich allerdings nur geringe Konzentrationen der Medikamente in der Muttermilch nachweisen. In der Übergangsmilch konnten insbesondere Duloxetin und Quetiapin nicht bzw. kaum detektiert werden. In der reifen Muttermilch konnten Quetiapin und Clomipramin nicht nachgewiesen werden. Diese Medikamente scheinen somit kaum bzw. nicht in die Muttermilch überzugehen.

Bei einer M/P-Ratio von  $<1$  kann von einem sehr geringen Penetrationsvermögen des Medikaments ausgegangen werden, diese Medikamente sind somit als unbedenklich einzustufen. Dies war bei Sertralin, Amitriptylin und Quetiapin sowohl in der Übergangsmilch als auch in der reifen Milch der Fall. Auch Duloxetin ging kaum in die Übergangsmilch über, Daten zur reifen Muttermilch fehlten uns. In die reife Milch gingen Citalopram, Sertralin, Clomipramin und Mirtazapin kaum über. Escitalopram war gemäß unserer Daten in der reifen Milch in höheren Konzentrationen vorhanden (n=5, M/P=1,75). Venlafaxin wies sowohl bezüglich der Übergangsmilch (n=3, M/P=2,27) als auch der reifen Milch (n=2, M/P=2,41) ein hohes Penetrationsvermögen auf.

Die erst kürzlich veröffentlichten systematischen Reviews von Schoretsanitis und Kollegen geben eine gute Übersicht über die aktuelle Studienlage bezüglich des Penetrationsvermögens von Antidepressiva [146] und Antipsychotika [147] in die Muttermilch. Kaum eine Studie über das Thema unterschied bedauerlicherweise zwischen Übergangs- und reifer Milch. Im Folgenden unsere medikamentenspezifischen Ergebnisse im Vergleich zur bis dato existierenden Literatur:

Während Citalopram in unserer Studie kaum in die Muttermilch übergang (allerdings n=1), kamen alle Studien zur Exkretionsrate des Medikaments einhellig zu anderen Ergebnissen: sowohl eine Übersichtsarbeit von Nordeng et al. im Jahre 2001 (Einschluss von 6 Studien; N=18, durchschnittliche M/P=1,85) [148] als auch das Review von Schoretsanitis et al. (Einschluss von 10 Studien; N=38, M/P=2,05) [146] dokumentierte für das Medikament höhere Penetrationsraten. Allerdings waren die bei Schoretsanitis eingeschlossenen Studienergebnisse keineswegs homogen: die niedrigste M/P lag auch hier bei 0,56.

Escitalopram zeigte sowohl in unserer Analyse als auch bei Schoretsanitis et al. hohe M/P-Ratios (Einschluss von 3 Studien; N=10, M/P=2,19). [146]

Für Sertralin fanden wir sowohl bzgl. der Übergangs- als auch der reifen Milch  $M/P < 1$ . Diese

Beobachtungen unterschieden sich von den Ergebnissen anderer Wissenschaftler:innen: Nordeng et al. inkludierten drei Studien und dokumentierten eine mittlere M/P von 1,63 (N=20) [148], auch Schoretsanitis et al. analysierten acht Studien und berechneten eine M/P von 1,62 (N=50). [146, 148]

Bezüglich Duloxetin stimmt die Studienlage mit unseren Ergebnissen überein: Wie auch wir dokumentierten Schoretsanitis et al. ein geringes Penetrationsvermögen (Einschluss von 4 Studien; N=9, M/P=0,4). [146]

Vergleicht man unsere Werte für Venlafaxin mit den bis dato veröffentlichten Forschungsergebnissen, zeigten sich ähnlich hohe Penetrationsraten: Sowohl unsere Daten als auch die bisherigen Studien attestierten Venlafaxin ein großes Penetrationsvermögen in die Muttermilch (Einschluss von 5 Studien; N=19, M/P=2,59). [146]

Auch bei Amitriptylin passten unsere Ergebnisse zu den bisherigen Erkenntnissen: Die M/P's liegen durchweg  $<1$ , allerdings dokumentierten wir für die reife Milch ein wesentlich niedrigeres Penetrationsvermögen (n=9, M/P=0,34) als Schoretsanitis et al. (Einschluss von 4 Studien; N=5, M/P=0,95). [146]

Clomipramin ließ sich in unserer Untersuchung bei keiner der mit dem Medikament therapierten Patientinnen in der Muttermilch nachweisen (n=2, M/P=0). In zwei Studien zeigte Clomipramin jedoch eine durchschnittliche M/P=1,08 bei N=3. [146]

Mirtazapin präsentierte in unserer Studie geringfügig geringere Penetrationsraten (n=3, M/P=0,8) als in bisherigen Studien (Einschluss von 3 Studien; N=9, M/P=1,08). [146]

Für Quetiapin dokumentierten Schoretsanitis et al. eine geringe Penetrationsrate (Einschluss von 4 Studien; N=10, M/P=0,45) [147], wir fanden sowohl in der Übergangs- als auch in der reifen Milch noch geringere Übergangsraten (Übergangsmilch: n=3, M/P=0,05; reife Milch: n=3, M/P=0,03).

Warum Antidepressiva und Antipsychotika in so unterschiedlichem Maß in die Muttermilch übergehen ist noch nicht gänzlich geklärt. Eine große Rolle scheint die Plasmaproteinbindung des jeweiligen Medikaments zu spielen: Nur ungebundene Moleküle können die Zellmembran durchwandern. Venlafaxin ist beispielsweise nur zu ca. 30% an Plasmaproteine gebunden, das bedeutet, dass 70% der im TDM gemessenen Konzentration ungebunden vorliegt und die Möglichkeit hat, in andere Medien überzugehen. Schoretsanitis et al. postulieren zudem, dass die unterschiedliche Penetrationsfähigkeit insbesondere durch die Differenzen in der Bioverfügbarkeit der Medikamente bedingt ist; Beispielsweise weisen sowohl Venlafaxin als auch Citalopram eine hohe Bioverfügbarkeit auf und werden einheitlich in größeren Mengen auch in der Muttermilch detektiert. Auch das Molekulargewicht könnte ausschlaggebend sein:

Leichte Moleküle wie Venlafaxin [149] lassen sich in größeren Mengen in der Muttermilch nachweisen als schwere wie beispielweise Paroxetin. [146, 149] Auch die Lipidlöslichkeit hat Einfluss: je lipophiler ein Stoff, desto eher geht er in die Muttermilch über. Hier muss zudem in Vorder- und Hintermilch unterschieden werden: die Vordermilch (zu Beginn der Stillmahlzeit abgesondert) hat einen deutlich geringeren Fettgehalt als die Hintermilch (wird im Verlauf der Stillmahlzeit bei geringerer Füllung der Brust abgegeben). [113] Einige Studien empfehlen hier das Verwerfen der Hintermilch bei Medikation, bei der von einer hohen Penetrationsfähigkeit ausgegangen wird. [150]

Hinsichtlich der Muttermilch konnten wir für alle Medikamente gemeinsam betrachtet lediglich im Zeitraum <2 Wochen p.p. (T1) eine positive Korrelation zwischen Serum- und Muttermilchspiegel feststellen, kein positiver Zusammenhang ergab sich zwischen Tagesdosis und Muttermilchspiegeln. Analysen der Einzelmedikamente waren aufgrund der geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig. Schoretsanitis et al. analysierten 2019 explizit Daten der Übergangsmilch (<2 Wochen p.p.) nach Zusammenhängen und stellten bei Citalopram eine positive Korrelation zwischen Serum- und Muttermilchspiegel fest, nicht jedoch zwischen Dosis und Muttermilchspiegel. Für Venlafaxin fanden sie eine positive Korrelation zwischen Tagesdosis und Muttermilchspiegeln. Bei Sertralin konnten sie keinerlei Korrelationen feststellen. [151] Schoretsanitis et al. differenzierten wie auch wir nicht in Vorder- und Hintermilch. Da die Penetrationsfähigkeit der Moleküle lipidabhängig ist, könnte es hier zu großen Unterschieden hinsichtlich des Abnahmezeitpunkts kommen, die sowohl wir als auch die Forschergruppe um Schoretsanitis nicht kontrollieren konnten. Zudem hatten die Wissenschaftler:innen Zugriff auf lediglich N=17 Datensätze, eine Verzerrung aufgrund der geringen Fallzahl kann somit nicht ausgeschlossen werden. Weitere groß angelegte Forschungsansinnen bzw. Analysen schon bestehender größerer Kohorten wären für eine sicherere Aussage diesbezüglich nötig.

Ein weiteres Ziel unserer Studie war die Dokumentation und Analyse der Entwicklung jener Kinder, die in utero psychopharmakaexponiert waren. Hier konnten wir von insgesamt N=15 Kindern ausführlichere Daten erfassen. Elf dieser Kinder (73,3%) wiesen mehr oder minder gravierende Auffälligkeiten während bzw. nach der Geburt auf. Da diese eine sehr heterogene Gruppe an verschiedensten Besonderheiten bzw. Pathologien darstellen, wird im Folgenden einzeln auf die Auffälligkeiten der Kinder eingegangen:

Es gab in unserer Kohorte zwei Zwillingschwangerschaften, beide Mütter entbanden in der

35.SSW (die vier Kinder waren somit Frühgeburten). Es gibt keinen Hinweis auf eine erhöhte Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften bei Psychopharmakaeinnahme; auch die Tatsache, dass die Kinder dieser Schwangerschaften früh entbunden wurden, ist nicht auffällig: um die Hälfte aller Mehrlingsgeburten sind Frühgeburten. [152] Ob Psychopharmakaeinnahme in der Schwangerschaft mit einer erhöhten Rate an Frühgeburten assoziiert ist, ist aktuell Gegenstand wissenschaftlichen Diskurses: manche Forscher:innen bekräftigen diese These [153], andere schreiben die erhöhte Inzidenz der zugrundeliegenden Krankheit zu [57], wiederum andere attestieren den Psychopharmaka sogar einen protektiven Effekt. [58]

Drei der vier Frühchen litten unter leichten respiratorischen Anpassungsstörungen. Atemschwierigkeiten treten bei Frühgeburten häufig auf: durch die Lungenunreife und die noch insuffiziente Surfactant-Produktion ist die Inzidenz von respiratorischen Anpassungsstörungen bis hin zum Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen viel höher als bei Termingeborenen. [154] Ein weiteres LGA-Neugeborenes zeigte nach einer Sectio caesarea eine leichte respiratorische Anpassungsstörung. Auch hier ist bekannt, dass sowohl ein Kaiserschnitt [155] als auch ein Körpergewicht über der 90. Perzentile [156] mit einem erhöhten Risiko für respiratorische Probleme bei den Kindern einhergeht. Jedoch ist auch belegt, dass Psychopharmakaexposition in utero zu einer erhöhten Rate an postnatalen Anpassungsstörungen wie beispielsweise auch Atemschwierigkeiten führt. [59, 60]

Eines der frühgeborenen Zwillinge zeigte postpartal eine Trinkschwäche und erhöhte Entzündungsparameter. Leider konnten wir keine medizinischen Befunde akquirieren, sondern waren auf die Auskünfte der Mutter angewiesen; in diesem Fall konnten wir nicht genauer herausfinden, wann diese Auffälligkeit genau aufgetreten war und welche Diagnose letztlich gestellt wurde. Allerdings klang die Schilderung der Mutter nach einer milden Neugeborenenensepsis. Diese Infektion kommt bei 0,1-0,8% der Neugeborenen vor, Frühgeborene wie dieses Kind sind aufgrund ihres unreifen Immunsystems häufiger betroffen. [157]

Ein anderer Säugling wies eine milde postnatale Hypoglykämie auf. Diese Blutzuckerdysregulation tritt bei ca. 2-4% der Neugeborenen auf [158], bei Risiko-Kindern (Frühgeburt, SGA, LGA, mütterlicher Gestationsdiabetes) sogar bei bis zu 50%. [159]

Ein Neugeborenes hatte bei Geburt eine Nabelschnurumschlingung um den Hals, das Kind erfuhr dadurch jedoch keine Beeinträchtigung. Einfache Nabelschnurumschlingungen um Extremitäten oder Hals beobachtet man bei bis zu 34% der Geburten, meist ohne Folgen für das Kind. [160]

Ein Säugling wies eine angeborene Fußfehlstellung, am ehesten im Sinne einer Lockenzehe,



auf; diese Fehlstellung kommt bei ca. 3% der Neugeborenen vor. [161] Dasselbe Kind zeigte postpartal eine leichte Anpassungsstörung, im Verlauf wurde eine Autismusspektrumstörung diagnostiziert. Anpassungsstörungen kommen in der Normalbevölkerung mit einer Prävalenz von 20% vor [162], bei Psychopharmaka-exponierten Kindern beobachtete man Störungen der Regulation in bis zu 30% der Fälle. [59, 60] Die Literatur gibt die Prävalenz von Autismusspektrumstörungen mit 0,9-1,1% an [163], präpartale Psychopharmakaeinnahme steht unter Verdacht, das Risiko für das Auftreten dieser Erkrankung zu erhöhen. [63] Allerdings gehen neuere Studien eher davon aus, dass die zugrundeliegende psychische Erkrankung der Mutter in kausalem Zusammenhang mit dem erhöhten Auftreten sowohl von Autismusspektrumstörungen als auch ADHS assoziiert ist, weniger die Medikation. [164-166] Ein mit Quetiapin exponiertes Kind hatte ein persistierendes Foramen ovale, einer Verbindung zwischen rechtem und linkem Vorhof, die physiologischer Weise während der Umstellung des kindlichen Kreislaufs bei Geburt verschlossen wird. Dieses meist asymptotische Embryonalrelikt ist bei ca. 34% der unter Dreißigjährigen vorhanden (danach sinkt die Prävalenz). [167] Bis auf Risperidon scheinen die atypischen Antipsychotika nicht zu erhöhten Raten an generellen und kardialen Malformationen zu führen. [168] Mit Ausnahme von Paroxetin und Fluoxetin, welche mit einem gering erhöhten Malformationsrisiko einhergehen, sind auch Antidepressiva nicht mit erhöhten Fehlbildungsraten assoziiert. [42]

Ein weiteres Kind wies eine kongenitale Fehlbildung auf: nach pränataler Mirtazapin-Exposition wurde bei ihm ein Muenke-Syndrom festgestellt. Diese syndromale Erkrankung geht auf eine Mutation im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3-Gen zurück und äußert sich in Kraniosynostosen und Veränderungen der Hand- und Fußwurzelknochen. Die Prävalenz wird mit 1:30.000 angegeben. [169] Klinisch präsentierte das Kind rezidivierende Zyanoseanfälle während der Stillmahlzeiten. Nach einer operativen Rekonstruktion im Alter von drei Monaten entwickelte sich der Säugling unauffällig. Diese autosomal-dominant vererbte genetische Erkrankung steht nicht in Zusammenhang mit der Psychopharmakaeinnahme der Mutter.

Insgesamt entwickelten drei der dreizehn näher befragten Mütter einen Gestationsdiabetes. Daran erkranken in Deutschland durchschnittlich 7,3% der Gebärenden, wobei die Prävalenz mit steigendem Alter der Mutter zunimmt. Das Vorkommen von Gestationsdiabetes ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen. [170] Während die Korrelation zwischen Antidepressiva-Einnahme und Gestationsdiabetes noch nicht abschließend geklärt ist [171], ist eine erhöhte Prävalenz durch atypische Antipsychotikagabe erwiesen. [66, 67]

Drei der Neugeborenen, darunter eines der frühgeborenen Zwillingenkinder, zeigten im Verlauf des ersten Lebensjahres eine leicht verzögerte motorische Entwicklung. Motorische Defizite treten bei ca. 5-6% der Kleinkinder auf [172], insbesondere Frühgeburtlichkeit ist mit motorischen als auch kognitiven Entwicklungsverzögerungen assoziiert. [173] Es ist nicht ganz klar, ob und in welchem Maße eine Exposition mit Psychopharmaka einen Einfluss auf die motorische Entwicklung hat [174], bisherige Studienergebnisse sind widersprüchlich. Allerdings wird wenn dann von transienten Entwicklungsverzögerungen ausgegangen, wobei Langzeitstudien mit großen Zahlen auch hier noch fehlen. [155, 175]

Insgesamt wiesen übermäßig viele der beobachteten Kinder mehr oder minder gravierende postpartale Auffälligkeiten auf (elf der dreizehn Kindern, deren Verlauf wir protokollieren konnten). Bei allen hier geschilderten Anomalien ließ sich aufgrund des Studiendesigns kein kausaler Zusammenhang zwischen Pathologie und Exposition gegenüber Psychopharmaka herstellen. Wir konnten nicht differenzieren, ob die beobachteten Auffälligkeiten infolge der zugrundeliegenden mütterlichen psychischen Krankheit, der Psychopharmaka-Einnahme, des allgemeinen Risikos oder gänzlich anderer Einflüssen auftraten. Ein Sibling-Design (Vergleich mit nicht-exponierten Geschwisterkindern) oder eine Interventionsstudie wäre in der Lage gewesen, diese Störvariablen zu kontrollieren.

## 4.2 Limitationen der Studie

Die kritischsten Limitationen unserer Studie sind der retrospektiven Datenakquisition aus dem klinischen Alltag geschuldet: Uns fehlten Referenzdaten der Patientinnen vor der Schwangerschaft, welche uns ermöglicht hätten, validere Aussagen über die Dynamik in der Frühschwangerschaft und über den gesamten untersuchten Zeitraum hinweg in Relation zum 'Normzustand' zu treffen. Zudem konnten wir in den meisten Fällen nur auf unvollständige Datensätze zurückgreifen. Weiterhin waren zwei der postpartal mitanalysierten Werte nicht im Steady-State abgenommen worden. Alle diese Voraussetzungen führten zu Einschränkungen in der Auswertung: Nur bei den drei vollständigen Datensatzpaaren konnten wir die peripartalen Änderungsraten direkt in Relation setzen. Bei allen anderen Daten mussten wir dazu übergehen, Mittelwerte der jeweiligen C/D's zu bilden und diese untereinander zu vergleichen. Dies führte zu teils sehr unterschiedlichen Fallzahlen für die jeweiligen Messzeitpunkte, gepaart mit großer interindividueller Heterogenität, welche an den relativ hohen Standardabweichungen ersichtlich war. Wir können nicht ausschließen, dass es

aufgrund dieser Einschränkungen zu erheblichen Verzerrungen der Ergebnisse kam. In Anbetracht der extrem geringen Fallzahlen ließen sich somit letztlich noch keine validen und allgemeingültigen Aussagen treffen und all unsere Ergebnisse müssen als explorativ betrachtet werden.

Bei unserer Datenerhebung wurde keine Genotypisierung der an der hepatischen Metabolisierung beteiligten CYP-P450-Enzyme vorgenommen. Basierend auf der Tatsache, dass dieser Polymorphismus bei nicht-schwangeren Patient:innen zu erheblichen interindividuellen Pharmakokinetik-Differenzen führt [141], kann davon ausgegangen werden, dass dies auch im Schwangerschaftszeitraum der Fall ist. Hier haben einzelne Pilotprojekte wie beispielsweise Stika et al. mit ihrer nach Genotyp differenzierten Betrachtung der Sertralin-Pharmakokinetik [134] sowie Almurjan et al. mit ihrem PBPK-Modell von Sertralin [90] erste bestätigende Ergebnisse geliefert. Zwar wird im klinischen Alltag teils schon mit Genotypisierung der hepatischen CYP-P450-Enzyme (vorrangig CYP 2D6 und CYP 2C19) gearbeitet, allerdings lassen sich in der Literatur nur wenige Arbeiten diesbezüglich finden. Weiterführende klinische Untersuchungen und Veröffentlichungen unter Einbezug der verschiedenen Phänotypen insbesondere der Enzyme CYP 2D6 und CYP 2C19 sind daher essentiell.

In unseren im klinischen Alltag durchgeführten TDM's wurden nur bei manchen Substanzen die einzelnen Metaboliten gemessen. Bei sehr geringen Fallzahlen war eine Analyse der Metaboliten ohnehin nicht sinnvoll, bei größeren Subgruppen-Größen ist diese Differenzierung jedoch unerlässlich: die Metaboliten werden teils durch verschiedene Enzyme verstoffwechselt, ihre Dynamik in der Schwangerschaft kann sich folglich unterscheiden. Bei reiner Betrachtung der Summenergebnisse kann es wie schon erwähnt zu fälschlichen Interpretationen kommen: nicht alle der Metaboliten sind aktiv, d.h. verantwortlich für die therapeutische Wirksamkeit der Substanz (siehe Citalopram). Eine differenzierte Betrachtung mit Subanalyse der einzelnen Metaboliten wäre von essentieller Bedeutung für eine sichere und effektive Handhabung in der Schwangerschaft.

Bei vielen unserer Probandinnen kam es im Verlauf der Schwangerschaft zu Dosisanpassungen. Zwar ermöglichten wir durch die Berechnung der C/D-Werte und die anschließende Multiplikation mit der DDD eine interindividuelle Vergleichbarkeit, jedoch können wir nicht davon ausgehen, dass die Dosis-Serumkonzentrations-Kurve (bzw. Dosis-Muttermilchkonzentrations-Kurve) linear verläuft. So könnten wir mögliche Schwellenwerte für den Übertritt in die jeweiligen Medien durch die aDDD-Anpassung verschleiert haben.

Zudem erhielten einige Schwangere mehrere Medikamente gleichzeitig. Da wir jeden

Datensatz für sich betrachteten, konnten wir eine gegenseitige pharmakokinetische Beeinflussung der einzelnen Medikamente bei den polypharmazierten Frauen nicht ausschließen. Durch diesen analytischen Ansatz kam es zudem teils zu Mehrfachnennungen ein- und derselben Frau.

Generell wissen wir nichts darüber, ob die Frauen ihre Psychopharmaka tatsächlich in verschriebener Dosierung und Frequenz eingenommen haben. Da berichtet wird, dass die Therapietreue innerhalb des Schwangerschaftszeitraums teils gering sei [79], können wir nicht ausschließen, dass eine Spiegeldynamik nicht durch potentiell mangelnde Adhärenz der Patientin verfälscht worden ist und es pharmakokinetisch bedingt gar nicht zu einem Spiegelabfall käme.

Für die Betrachtung der peripartalen Komplikationen und Folgen für Mutter und Kind konnten wir lediglich auf die üblichen klinischen Routine-Daten wie beispielsweise die Nabelschnurarterien-Analyse sowie den APGAR-Score zurückgreifen. Für eine genauere Erfassung etwaiger Pathologien bedürfte es jedoch feinerer Messmethoden bzw. Scores wie beispielsweise des Finnigan-Scores für postpartale Anpassungsstörungen. Zudem hatten wir keine direkte Vergleichsstichprobe sowohl von erkrankten Patientinnen ohne Psychopharmakotherapie als auch von gesunden Patientinnen zur Verfügung. Wir mussten somit darauf ausweichen, die Daten derjenigen Frauen (bzw. deren Kinder), die nachweislich Psychopharmaka in der Schwangerschaft eingenommen hatten, mit denjenigen zu vergleichen, die innerhalb unserer Studienpopulation erst nach der Entbindung eine medikamentöse Therapie erhielten. Gleiches gilt für die Analyse der Komplikationen der Kinder: auch hier fehlten uns Vergleichsstichproben von nachweislich nicht-exponierten Kindern sowie Kindern gesunder Mütter; dieses Studiendesign war in unserer naturalistischen Pilotstudie nicht realisierbar.

Bei der Abnahme der Muttermilchproben wurde nicht zwischen Vorder- und Hintermilch differenziert. Aufgrund des unterschiedlichen Fettgehalts der jeweiligen Substanz kann die Eindringfähigkeit der Medikamente hier jedoch variieren. [113] Diese Faktoren konnten in unserer Analyse nicht berücksichtigt werden.

Bis auf die Dosis-Spiegel-Korrelationen sind alle in dieser Arbeit errechneten Korrelationen nur Beobachtungen bei einer sehr kleinen Population, mögliche Störfaktoren konnten nicht kontrolliert werden. Deswegen sind auch die Aussagen über mögliche Korrelationen von sehr geringer Aussagekraft.

Aufgrund der sehr geringen Stichprobengröße konnten wir auch Typ-1- sowie Typ-2-Fehler nicht ausschließen. Es kann also sein, dass wir aufgrund unseres Stichprobencharakters

fälschlicherweise von einer Dynamik ausgegangen sind oder auch mögliche signifikanten Dynamiken nicht detektieren konnten. Darauf könnten die relativ großen Standardabweichungen unserer gemittelten Werte hinweisen.

### 4.3 Fazit

Unsere Studie war nicht darauf ausgelegt, die hier behandelten Fragen endgültig zu beantworten. Unsere Beobachtungen haben dennoch das Potential, gewisse schon vermutete pharmakokinetische Trends zu bestätigen oder infrage zu stellen.

Unsere Ergebnisse deuten in Übereinstimmung mit der bisherigen Studienlage drauf hin, dass es bei den meisten der heutzutage verschriebenen Psychopharmaka innerhalb des Schwangerschaftszeitraums zu teils ausgeprägten Abfällen der Serumspiegel kommt. Insbesondere bei Escitalopram, Amitriptylin und Quetiapin beobachteten wir eine deutliche Reduktion der Serumkonzentrationen. Bei Sertralin kam es in der Spätschwangerschaft zu einer partiellen Erholung der Spiegel.

Bei schwangeren Patientinnen besteht angesichts dieser Ergebnisse die große Gefahr, dass lediglich subtherapeutische Konzentrationen erreicht werden [105] und die Frauen nicht von der Psychopharmakotherapie profitieren können. Allerdings sind bisherige Forschungsergebnisse als vorläufig zu betrachten, da sowohl unsere als auch fast alle veröffentlichten Studien sehr kleine Subpopulationen für die jeweiligen Medikamente aufwiesen und viele Störfaktoren nicht kontrolliert werden konnten. So sind weiterführende gut konzipierte Forschungsansätze mit größeren Fallzahlen und besserer Störfaktorenkontrolle für validere Dynamik-Vorhersagen vonnöten. Allerdings zeigte sich in den bis dato veröffentlichten Arbeiten mit zunehmender Studiengröße eine umso größere interindividuelle Heterogenität der Ergebnisse. [79] Es ist davon auszugehen, dass ohne weitere Differenzierung in Untergruppen keine validen Empfehlungen hinsichtlich Dosisanpassungen gegeben werden können. Insbesondere eine Unterteilung nach CYP-P450-Metabolisierungstyp scheint hier erfolgversprechend.

Eine geeignete Dosierung für schwangere Patientinnen zu finden stellt für die betreuenden Ärzt:innen einen Balanceakt zwischen optimaler Therapie der Mutter und minimaler Exposition des Kindes dar. Im klinischen Alltag arbeitet man mancherorts inzwischen mit TDM (je nach Laborverfügbarkeit). Dieses Verfahren ermöglicht eine indirekte Kontrolle aller an der Metabolisierung beteiligten Faktoren und verbessert die Effektivität der

individuellen Pharmakotherapie enorm. Insbesondere in der Schwangerschaft kann TDM den Behandelnden Sicherheit geben: bei unzureichendem Therapieerfolg können durch TDM gemessene subtherapeutische Spiegel die Entscheidung zu einer Dosisanpassung wesentlich erleichtern. Eine initiale Genotypisierung der an der Metabolisierung beteiligten CYP-Enzyme könnte hier ebenfalls zur optimalen Dosisfindung und bestmöglichem Ansprechen beitragen. Hierfür plädieren mehrere Industrie-gesponsorte klinische Studien [176-178], jedoch ist in dieser Hinsicht noch keine unabhängige, gut konzipierte Studie veröffentlicht worden, die den Nutzen und die Effektivität einer CYP-Genotypisierung für die klinische Handhabung belegt. [141] Aufgrund dessen kann bis dato keine klare Empfehlung hinsichtlich dieser Fragestellung gegeben werden.

Erst kürzlich zeigte eine amerikanische Studie massive Missstände in der Versorgung psychisch erkrankter Schwangerer auf: Standeven et al. begleiteten 229 Schwangere mit einer vorbestehenden psychischen Erkrankungen und psychotropen Medikation. Sie stellten fest, dass weniger als die Hälfte der in der Schwangerschaft an Symptomen leidenden Frauen eine Dosisadaptation ihrer Medikation erhielten, während die Rate bei Frauen nach der Geburt wesentlich höher war. [179] Diese Beobachtungen zeigen deutlich, welcher Forschungs- und Aufklärungsbedarf besteht. Psychische Leiden sind in der Mitte der Gesellschaft angekommen, es ist also längst überfällig, international zusammenzuarbeiten und durch besser designte Studien mit größeren Fallzahlen mehr Sicherheit in der medikamentösen Therapie der peripartalen psychischen Erkrankungen zu gewinnen.

## **5 Zusammenfassung**

### **5.1 Deutsche Zusammenfassung**

Schwangerschaft und Stillzeit gehen mit erheblichen metabolischen Veränderungen des mütterlichen Organismus einher. Bis dato ist über die Pharmakokinetik von Psychopharmaka in dieser Zeit wenig bekannt. In unserer naturalistischen Beobachtungsstudie untersuchten wir 61 Frauen hinsichtlich der Dynamik psychotroper Medikamente innerhalb der Schwangerschaft und Stillzeit im Serum und teils in der Muttermilch. Zudem erhoben wir Eckdaten der Entwicklung der exponierten Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres.

Bis auf Citalopram stellten wir bei allen analysierten Medikamenten Spiegelabfälle in der Schwangerschaft fest: vom ersten zum zweiten Trimenon fielen die Spiegel bei Escitalopram,

Sertralin, Duloxetin, Amitriptylin, Clomipramin und Quetiapin. Während wir in der Spätschwangerschaft bei Escitalopram, Venlafaxin, Clomipramin, Mirtazapin, Aripiprazol und Quetiapin eine weitere Reduktion der Serumkonzentrationen protokollierten, blieben die Spiegel von Amitriptylin stabil, die Sertralin-Spiegel erholten sich sogar partiell. Citalopram zeigte keine Änderung der Serumspiegel. Direkt postpartal kam es bei allen Medikamenten zu einem Spiegelanstieg. Im postpartalen Verlauf zeigten die einzelnen Medikamente widersprüchliche Dynamiken. Hohe Penetrationsraten in die Muttermilch wiesen Escitalopram und Venlafaxin auf; Duloxetin, Clomipramin und Quetiapin gingen kaum bzw. nicht in die Muttermilch über. Wir fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen in utero nicht exponierten zu exponierten Kindern bezüglich Geburtsparametern wie Schwangerschaftswoche, Körpermaße oder APGAR-Wert. Während die nicht exponierten Kinder vermehrt unter leichten Auffälligkeiten direkt postpartal litten, wiesen die exponierten Neugeborenen mehr mittelschwere Auffälligkeiten auf. Hinsichtlich der Entwicklung innerhalb des ersten Lebensjahres (gemessen an groben Entwicklungsmeilensteinen) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Im klinischen Alltag trägt das Therapeutische Drug Monitoring als indirekte Methode zur Kontrolle aller an der Metabolisierung beteiligten Faktoren enorm zur Steigerung der Sicherheit und Effektivität der individuellen Pharmakotherapie bei. Die pharmakokinetische Dynamik fällt bei manchen Medikamenten jedoch interindividuell sehr unterschiedlich aus (insbesondere bei Sertralin); hier stellt eine initiale Genotypisierung der Cytochrom-P450-Enzyme ein großes Potential dar, um bereits zu Beginn einer Schwangerschaft über die voraussichtliche pharmakokinetische Dynamik im Bilde zu sein und möglicher Unter- bzw. Überdosierung mit potentiell fruchtschädigender Wirkung vorbeugen zu können.

## 5.2 Englische Zusammenfassung

Pregnancy and lactation are accompanied by considerable metabolic changes in the maternal organism. To date, little is known about the pharmacokinetics of psychotropic drugs during this period. In our naturalistic observational study we investigated the pharmacokinetic dynamics of psychotropic drugs during pregnancy and lactation in serum and partly in breast milk by analyzing data from 61 women. In addition, we collected key data on the development (through reporting important milestones) of the exposed children within the first year of life.

Except for citalopram, we found decreases in the serum concentrations of all drugs

investigated during pregnancy: The levels of escitalopram, sertraline, duloxetine, amitriptyline, clomipramine, and quetiapine decreased from the first to the second trimester. While we observed further reductions in serum concentrations in late pregnancy for escitalopram, venlafaxine, clomipramine, mirtazapine, aripiprazole and quetiapine, levels of amitriptyline remained stable, sertraline levels even recovered partially. Citalopram showed no change in serum levels. Immediately postpartum, there was an increase in the serum concentrations of all drugs. In the postpartum course, the individual drugs presented contradictory dynamics. Escitalopram and venlafaxine showed high penetration rates into breast milk, whereas duloxetine, clomipramine and quetiapine hardly passed into breast milk. We found no significant differences between prenatally unexposed to exposed infants in regard to birth parameters such as gestational week, body measurements or Apgar score. While the unexposed infants showed a higher rate of mild abnormalities immediately postpartum, the exposed neonates presented more moderate abnormalities. There were no significant differences in development during the first year of life.

Since therapeutic drug monitoring is an indirect method to control all factors involved in metabolism, it contributes greatly to the safety and effectiveness of individual pharmacotherapy in today's clinical practice. However, the pharmacokinetic dynamics of some drugs vary considerably between individuals (especially for sertraline); here, initial genotyping of the cytochrome p450 enzymes has a great potential to increase knowledge about probable pharmacokinetic dynamics already at the beginning of a pregnancy. This tool may be able to prevent possible under- or overdosing with potentially harmful effects on the fetus on a large scale.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Davis, E.P. and A.J. Narayan, *Pregnancy as a period of risk, adaptation, and resilience for mothers and infants*. Development and Psychopathology, 2020. **32**(5): p. 1625-1639.
2. de Weerth, C. and J.K. Buitelaar, *Physiological stress reactivity in human pregnancy--a review*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2005. **29**(2): p. 295-312.
3. Wadhwa, P.D., et al., *Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004. **191**(4): p. 1063-1069.
4. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5. ed. 2013, Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
5. Dr. Krollner, B. and D.M. Dr. Krollner. *ICD-10-GM-2023*. 2023 [cited 2023 12.01.2023]; Available from: <https://www.icd-code.de/icd/code/ICD-10-GM.html>.
6. O'Hara, M.W. and J.E. McCabe, *Postpartum depression: current status and future directions*. Annual Review of Clinical Psychology, 2013. **9**: p. 379-407.
7. Kühner, C., *Mental disorders in pregnancy and postpartum : Prevalence, course, and clinical diagnostics*. Nervenarzt, 2016. **87**(9): p. 926-936.
8. Lancaster, C.A., et al., *Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010. **202**(1): p. 5-14.
9. Robertson, E., et al., *Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature*. General Hospital Psychiatry, 2004. **26**(4): p. 289-295.
10. Beck, C.T., *Predictors of postpartum depression: an update*. Nursing Research, 2001. **50**(5): p. 275-285.
11. Gröhe, F., *Nehmt es weg von mir - Depressionen nach der Geburt eines Kindes*. 2003, Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht.
12. Kelly, R., D. Zatzick, and T. Anders, *The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for in obstetrics*. American Journal of Psychiatry, 2001. **158**(2): p. 213-219.
13. Dennis, C.L., K. Falah-Hassani, and R. Shiri, *Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis*. British Journal of Psychiatry, 2017. **210**(5): p. 315-323.
14. Fairbrother, N., et al., *Perinatal anxiety disorder prevalence and incidence*. Journal of Affective Disorders, 2016. **200**: p. 148-155.
15. Sutter-Dallay, A.L., et al., *Women with anxiety disorders during pregnancy are at increased risk of intense postnatal depressive symptoms: a prospective survey of the MATQUID cohort*. European Psychiatry, 2004. **19**(8): p. 459-463.
16. Buist, A., N. Gotman, and K.A. Yonkers, *Generalized anxiety disorder: course and risk factors in pregnancy*. Journal of Affective Disorders, 2011. **131**(1-3): p. 277-283.
17. Kasper, S., *Angststörungen, Zwangsstörungen, Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen*, in *Psychiatrie*, M.T. Gastpar, S. Kasper, and M. Linden, Editors. 1996, Walter De Gruyter Berlin, New York. p. 134-165.
18. Clemente, A.S., et al., *Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature*. Brazilian Journal of Psychiatry, 2015. **37**(2): p. 155-161.
19. Felber, W., *Affektive Störungen*, in *Psychiatrie*, M.T. Gastpar, S. Kasper, and M.

- Linden, Editors. 1996, Walter de Gruyter: Berlin, New York. p. 107-133.
20. Munk-Olsen, T., et al., *Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period*. Archives of General Psychiatry, 2009. **66**(2): p. 189-195.
  21. Kendell, R.E., J.C. Chalmers, and C. Platz, *Epidemiology of puerperal psychoses*. British Journal of Psychiatry, 1987. **150**: p. 662-673.
  22. Wesseloo, R., et al., *Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. American Journal of Psychiatry, 2016. **173**(2): p. 117-127.
  23. VanderKruik, R., et al., *The global prevalence of postpartum psychosis: a systematic review*. BMC Psychiatry, 2017. **17**(1): p. 272.
  24. Langan Martin, J., et al., *Admission to psychiatric hospital in the early and late postpartum periods: Scottish national linkage study*. BMJ Open, 2016. **6**(1): p. e008758.
  25. Sit, D., A.J. Rothschild, and K.L. Wisner, *A review of postpartum psychosis*. Journal of Womens Health, 2006. **15**(4): p. 352-368.
  26. Wisner, K.L., K. Peindl, and B.H. Hanusa, *Symptomatology of affective and psychotic illnesses related to childbearing*. Journal of Affective Disorders, 1994. **30**(2): p. 77-87.
  27. Zuckerman, B., et al., *Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviors*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1989. **160**(5 Pt 1): p. 1107-1111.
  28. Grote, N.K., et al., *A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction*. Archives of General Psychiatry, 2010. **67**(10): p. 1012-1024.
  29. Field, T., *Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: a review*. Infant Behavior and Development, 2010. **33**(1): p. 1-6.
  30. Grigoriadis, S., et al., *Maternal Anxiety During Pregnancy and the Association With Adverse Perinatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of Clinical Psychiatry, 2018. **79**(5).
  31. Grigoriadis, S., et al., *The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Clinical Psychiatry, 2013. **74**(4): p. 321-341.
  32. Ding, X.X., et al., *Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies*. Journal of Affective Disorders, 2014. **159**: p. 103-110.
  33. Jarde, A., et al., *Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Psychiatry, 2016. **73**(8): p. 826-837.
  34. Ghimire, U., et al., *Depression during pregnancy and the risk of low birth weight, preterm birth and intrauterine growth restriction- an updated meta-analysis*. Early Human Development, 2021. **152**: p. 105243.
  35. Gentile, S., *Untreated depression during pregnancy: Short- and long-term effects in offspring. A systematic review*. Neuroscience, 2017. **342**: p. 154-166.
  36. Loomans, E.M., et al., *Antenatal maternal anxiety is associated with problem behaviour at age five*. Early Human Development, 2011. **87**(8): p. 565-570.
  37. Van den Bergh, B.R., et al., *Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2005. **29**(2): p. 237-258.

38. Mei-Dan, E., J.G. Ray, and S.N. Vigod, *Perinatal outcomes among women with bipolar disorder: a population-based cohort study*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015. **212**(3): p. 367.e1-8.
39. Lee, H.C. and H.C. Lin, *Maternal bipolar disorder increased low birthweight and preterm births: a nationwide population-based study*. Journal of Affective Disorders, 2010. **121**(1-2): p. 100-105.
40. Bodén, R., et al., *Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study*. BMJ, 2012. **345**: p. e7085.
41. O'Hara, M.W. and K.L. Wisner, *Perinatal mental illness: definition, description and aetiology*. Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2014. **28**(1): p. 3-12.
42. V., D.e. *S3-Leitlinie/Nationale VergungsLeitlinie Unipolare Depression - Kurzfassung*. 2017. DOI: 10.6101/AZQ/000366.
43. Guille, C., et al., *Management of postpartum depression*. Journal of Midwifery & Womens Health, 2013. **58**(6): p. 643-653.
44. Konstantinou, G.N., et al., *A systematic review of non-invasive neurostimulation for the treatment of depression during pregnancy*. Journal of Affective Disorders, 2020. **272**: p. 259-268.
45. Richards, E.M. and J.L. Payne, *The management of mood disorders in pregnancy: alternatives to antidepressants*. CNS Spectrums, 2013. **18**(5): p. 261-271.
46. Clark, C.T. and K.L. Wisner, *Treatment of Peripartum Bipolar Disorder*. Obstetrics & Gynecology Clinics of North America, 2018. **45**(3): p. 403-417.
47. DGBS e.V. and DGPPN e.V. *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen - Langversion*. 2019.
48. e.V., D. *S3-Leitlinie Schizophrenie - Kurzfassung*. 2019.
49. Lohse, M.J., *Psychopharmaka*, in *Arzneiverordnungs-Report 2020*, U. Schwabe and W. Ludwig, Editors. 2020, Springer: Heidelberg, Berlin p. 781-808.
50. Karow, T. and R. Lang-Roth, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2020*. 28. ed. 2019, Pulheim: Karow.
51. Rockstroh, S., *Psychopharmaka*. 2015, München: Reinhardt.
52. Cantù, F., et al., *Augmentation with Atypical Antipsychotics for Treatment-Resistant Depression*. Journal of Affective Disorders, 2021. **280**(Pt A): p. 45-53.
53. Shah, N.R. and M.B. Bracken, *A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2000. **182**(2): p. 465-472.
54. Yonkers, K.A., et al., *The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists*. Obstetrics & Gynecology, 2009. **114**(3): p. 703-713.
55. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, C.U.B. *Embryotox.* o. J. [cited 2023 12.01.2023]; Available from: <https://www.embryotox.de/>.
56. Uguz, F., *Neonatal and Childhood Outcomes in Offspring of Pregnant Women Using Antidepressant Medications: A Critical Review of Current Meta-Analyses*. Journal of Clinical Pharmacology, 2021. **61**(2): p. 146-158.
57. Cantarutti, A., et al., *Is the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight Affected by the Use of Antidepressant Agents during Pregnancy? A Population-Based Investigation*.

- PLoS One, 2016. **11**(12): p. e0168115.
58. Malm, H., et al., *Pregnancy Complications Following Prenatal Exposure to SSRIs or Maternal Psychiatric Disorders: Results From Population-Based National Register Data*. American Journal of Psychiatry, 2015. **172**(12): p. 1224-1232.
  59. Grigoriadis, S., et al., *The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Clinical Psychiatry, 2013. **74**(4): p. e309-20.
  60. Kieviet, N., K.M. Dolman, and A. Honig, *The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn?* Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2013. **9**: p. 1257-166.
  61. ter Horst, P.G., et al., *Pharmacological aspects of neonatal antidepressant withdrawal*. Obstetrical & Gynecological Survey, 2008. **63**(4): p. 267-279.
  62. Hagberg, K.W., A.L. Robijn, and S. Jick, *Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring*. Clinical Epidemiology, 2018. **10**: p. 1599-1612.
  63. Schendel, D.E., *Prenatal antidepressant use and risk of autism*. British Medical Journal, 2017. **358**: p. j3388.
  64. Paterno, E., et al., *Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations*. New England Journal of Medicine, 2017. **376**(23): p. 2245-2254.
  65. Trifu, S.C., A. Popescu, and M.A. Marian, *Affective disorders: A question of continuing treatment during pregnancy (Review)*. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020. **20**(4): p. 3474-3482.
  66. Hillemacher, T., et al., *Antipsychotics during pregnancy: a systematic review*. Nervenarzt, 2020.
  67. Betcher, H.K., C. Montiel, and C.T. Clark, *Use of Antipsychotic Drugs During Pregnancy*. Current Treatment Options in Psychiatry, 2019. **6**(1): p. 17-31.
  68. Molenaar, N.M., et al., *The international prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis of timing, type of prescriptions and geographical variability*. Journal of Affective Disorders, 2020. **264**: p. 82-89.
  69. Reutfors, J., et al., *Antipsychotic drug use in pregnancy: A multinational study from ten countries*. Schizophrenia Research, 2020. **220**: p. 106-115.
  70. Westin, A.A., A. Reimers, and O. Spigset, *Should pregnant women receive lower or higher medication doses?* Tidsskriftet for den Norske Lægeforening, 2018. **138**(17).
  71. Pariente, G., et al., *Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review*. PLoS Medicine, 2016. **13**(11): p. e1002160.
  72. Wisner, K.L., et al., *Effects of the postpartum period on nortriptyline pharmacokinetics*. Psychopharmacology Bulletin, 1997. **33**(2): p. 243-248.
  73. Heikkinen, T., et al., *Citalopram in pregnancy and lactation*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2002. **72**(2): p. 184-191.
  74. Sit, D., et al., *Disposition of chiral and racemic fluoxetine and norfluoxetine across childbearing*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2010. **30**(4): p. 381-386.
  75. van Heeswijk, R.P., et al., *The pharmacokinetics of nelfinavir and M8 during pregnancy and post partum*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2004. **76**(6): p. 588-597.
  76. Poweleit, E.A., et al., *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Pharmacokinetics During Pregnancy: Clinical and Research Implications*. Frontiers in Pharmacology, 2022. **13**: p. 833217.

77. Ingelman-Sundberg, M., A.K. Daly, and D.W. Nebert. *CYP2D6 allele nomenclature*. o. J. [cited 2023 12.01.2023]; Available from: <https://www.pharmvar.org/htdocs/archive/cyp2d6.htm>.
78. Tasnif, Y., J. Morado, and M.F. Hebert, *Pregnancy-related pharmacokinetic changes*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2016. **100**(1): p. 53-62.
79. Schoretsanitis, G., et al., *The impact of pregnancy on the pharmacokinetics of antidepressants: a systematic critical review and meta-analysis*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2020. **16**(5): p. 431-440.
80. Westin, A.A., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in pregnancy: Changes in drug disposition*. PLoS One, 2017. **12**(7): p. e0181082.
81. Sit, D.K., et al., *Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum*. Journal of Clinical Psychiatry, 2008. **69**(4): p. 652-658.
82. Hiemke, C., et al., *AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011*. Pharmacopsychiatry, 2011. **44**(6): p. 195-235.
83. Rao, N., *The clinical pharmacokinetics of escitalopram*. Clinical Pharmacokinetics, 2007. **46**(4): p. 281-290.
84. Caccia, S., *Metabolism of the newest antidepressants: comparisons with related predecessors*. IDrugs, 2004. **7**(2): p. 143-150.
85. Ververs, F.F., et al., *Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy*. Clinical Pharmacokinetics, 2009. **48**(10): p. 677-683.
86. Westin, A.A., et al., *Changes in drug disposition of lithium during pregnancy: a retrospective observational study of patient data from two routine therapeutic drug monitoring services in Norway*. BMJ Open, 2017. **7**(3): p. e015738.
87. Sachse, C., et al., *Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences*. American Journal of Human Genetics, 1997. **60**(2): p. 284-295.
88. von Moltke, L.L., et al., *Human cytochromes mediating N-demethylation of fluoxetine in vitro*. Psychopharmacology 1997. **132**(4): p. 402-407.
89. Liu, Z.Q., et al., *Effects of CYP2C19 genotype and CYP2C9 on fluoxetine N-demethylation in human liver microsomes*. Acta Pharmacologica Sinica, 2001. **22**(1): p. 85-90.
90. Almurjan, A., H. Macfarlane, and R.K.S. Badhan, *The application of precision dosing in the use of sertraline throughout pregnancy for poor and ultrarapid metabolizer CYP 2C19 subjects: A virtual clinical trial pharmacokinetics study*. Biopharmaceutics and Drug Disposition, 2021. **42**(6): p. 252-262.
91. Heinonen, E., et al., *Sertraline concentrations in pregnant women are steady and the drug transfer to their infants is low*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2021.
92. Stika, C.S., et al., *Changes in Sertraline Plasma Concentrations Across Pregnancy and Postpartum*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2022. **112**(6): p. 1280-1290.
93. Freeman, M.P., et al., *Pharmacokinetics of sertraline across pregnancy and postpartum*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2008. **28**(6): p. 646-653.
94. Mandrioli, R., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions*. Current Medicine Chemistry, 2012. **19**(12): p. 1846-1863.
95. Reis, M., et al., *Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting*. Therapeutic Drug Monitoring, 2002. **24**(4): p. 545-553.

96. ter Horst, P.G., et al., *Concentrations of venlafaxine and its main metabolite O-desmethylvenlafaxine during pregnancy*. Journal of Clinical Pharmacology and Therapy, 2014. **39**(5): p. 541-544.
97. Fokina, V.M., et al., *Pharmacokinetics of Bupropion and Its Pharmacologically Active Metabolites in Pregnancy*. Drug Metabolism & Disposition, 2016. **44**(11): p. 1832-1838.
98. Fay, E.E., et al., *Pregnancy has no Clinically Significant Effect on the Pharmacokinetics of Bupropion or Its Metabolites*. Therapeutic Drug Monitoring, 2021.
99. Zanger, U.M., S. Raimundo, and M. Eichelbaum, *Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry*. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2004. **369**(1): p. 23-37.
100. Anttila, S.A. and E.V. Leinonen, *A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine*. CNS Drug Reviews, 2001. **7**(3): p. 249-264.
101. Mauri, M.C., et al., *Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update*. Clinical Pharmacokinetics, 2018. **57**(12): p. 1493-1528.
102. Westin, A.A., et al., *Treatment With Antipsychotics in Pregnancy: Changes in Drug Disposition*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2018. **103**(3): p. 477-484.
103. Pinheiro, E.A., K.L. Wisner, and C.T. Clark, *Quetiapine Dose Adjustments in Pregnant and Postpartum Women With Bipolar Disorder*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2018. **38**(1): p. 89-91.
104. Badhan, R.K.S. and H. Macfarlane, *Quetiapine dose optimisation during gestation: a pharmacokinetic modelling study*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2020. **72**(5): p. 670-681.
105. Zheng, L., et al., *Dose Adjustment of Quetiapine and Aripiprazole for Pregnant Women Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation*. Clinical Pharmacokinetics, 2020.
106. Fotopoulou, C., et al., *Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period*. Epilepsy Research, 2009. **85**(1): p. 60-64.
107. Chen, H., et al., *Up-regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by 17beta-estradiol: a potential mechanism of increased lamotrigine elimination in pregnancy*. Drug Metabolism and Disposition, 2009. **37**(9): p. 1841-1847.
108. Deligiannidis, K.M., N. Byatt, and M.P. Freeman, *Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2014. **34**(2): p. 244-255.
109. Ding, Y., et al., *Pharmacokinetic changes and therapeutic drug monitoring of lamotrigine during pregnancy*. Brain and Behavior, 2019. **9**(7): p. e01315.
110. Wesseloo, R., et al., *Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period*. British Journal of Psychiatry, 2017. **211**(1): p. 31-36.
111. Gehrmann, A., et al., *Lithium Medication in Pregnancy and Breastfeeding-A Case Series*. Medicina (Kaunas), 2021. **57**(6).
112. Anderson, G.D., *Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2006. **2**(6): p. 947-960.
113. Anderson, P.O. and J.B. Sauberan, *Modeling drug passage into human milk*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2016. **100**(1): p. 42-52.
114. Newton, E.R. and T.W. Hale, *Drugs in Breast Milk*. Clinical Obstetrics and Gynecology,

2015. **58**(4): p. 868-884.
115. Kronenfeld, N., et al., *Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women*. Birth Defects Research, 2017. **109**(12): p. 957-997.
  116. Drugs and Lactation Database (LactMed), *Lithium*. 2006-, National Library of Medicine (US): Bethesda (MD).
  117. Gehrmann, A., et al., *Lithium Medication in Pregnancy and Breastfeeding - A Case Series*. Medicina 2021. **57**(6).
  118. Veiby, G., et al., *Epilepsy and recommendations for breastfeeding*. Seizure, 2015. **28**: p. 57-65.
  119. Damkier, P., L.S. Christensen, and A. Broe, *Patterns and predictors for prescription of psychotropics and mood-stabilizing antiepileptics during pregnancy in Denmark 2000-2016*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2018. **84**(11): p. 2651-2662.
  120. Meunier, M.R., I.M. Bennett, and A.S. Coco, *Use of antidepressant medication in the United States during pregnancy, 2002-2010*. Psychiatric Services, 2013. **64**(11): p. 1157-1160.
  121. Alwan, S., et al., *Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population*. Journal of Clinical Pharmacology, 2011. **51**(2): p. 264-270.
  122. Bayrampour, H., et al., *The Risk of Relapse of Depression During Pregnancy After Discontinuation of Antidepressants: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of Clinical Psychiatry, 2020. **81**(4).
  123. Preis, K., *Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit: Medikamentenspiegel in der Muttermilch und kindliche Entwicklung*. 2020, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main: Frankfurt am Main.
  124. Obladen, M., *Das untergewichtige Neugeborene*, in *Neugeborenenintensivmedizin - Evidenz und Erfahrung*, M. Obladen and R.F. Maier, Editors. 2006, Springer: Heidelberg. p. 1-19.
  125. Speer, C.P., *Neonatologie*, in *Pädiatrie*, C.P. Speer, M. Gahr, and J. Dötsch, Editors. 2019, Springer Berlin. p. 79-133.
  126. Avenarius, S., *Grundsätze der Erstversorgung und der Neugeborenenreanimation*, in *Neonatologie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*, G. Jorch and A. Hübler, Editors. 2010, Georg Thieme: Stuttgart. p. 23-28.
  127. Saling, E. and J. Bartnicki, *Clinical importance of biochemical monitoring of the fetus during labor with demonstration of typical cases*, in *Biochemical Monitoring of the Fetus*, M.S. Chatterjee, Editor. 1993, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 1-12.
  128. Gortner, L., S. Meyer, and F.C. Sitzmann, *Erkrankungen in der Neugeborenenperiode*, in *Pädiatrie*. 2012, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 100-101.
  129. World Health Organization. *Defined Daily Dose (DDD) - Definition and general considerations*. 2021 [16.03.2023]; Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>.
  130. Hayasaka, Y., et al., *Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials*. Journal of Affective Disorders, 2015. **180**: p. 179-184.
  131. Methodology, W.C.C.f.D.S. *ATC/DDD Index 2023*. 2023 [cited 2023 12.01.2023]; Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
  132. Leutritz, A.L., et al., *Psychotropic medication in pregnancy and lactation and early development of exposed children*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2023. **89**(2): p. 737-750.

133. DeVane, C.L., H.L. Liston, and J.S. Markowitz, *Clinical pharmacokinetics of sertraline*. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002. **41**(15): p. 1247-66.
134. Stika, C.S., et al., *Changes in Sertraline Plasma Concentrations Across Pregnancy and Postpartum*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2022. **112**(6): p. 1280-1290.
135. Rudberg, I., et al., *Serum concentrations of sertraline and N-desmethyl sertraline in relation to CYP2C19 genotype in psychiatric patients*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2008. **64**(12): p. 1181-8.
136. Wang, J.H., et al., *Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2001. **70**(1): p. 42-7.
137. Lundmark, J., M. Reis, and F. Bengtsson, *Therapeutic drug monitoring of sertraline: variability factors as displayed in a clinical setting*. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2000. **22**(4): p. 446-54.
138. Reis, M., et al., *Serum disposition of sertraline, N-desmethylsertraline and paroxetine: a pharmacokinetic evaluation of repeated drug concentration measurements during 6 months of treatment for major depression*. *Human Psychopharmacology*, 2004. **19**(5): p. 283-91.
139. Almurjan, A., H. Macfarlane, and R.K.S. Badhan, *The application of precision dosing in the use of sertraline throughout pregnancy for poor and ultrarapid metabolizer CYP 2C19 subjects: A virtual clinical trial pharmacokinetics study*. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 2021. **42**(6): p. 252-262.
140. Klier, C.M., et al., *Pharmacokinetics and elimination of quetiapine, venlafaxine, and trazodone during pregnancy and postpartum*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2007. **27**(6): p. 720-2.
141. Milosavljevic, F., et al., *Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Psychiatry*, 2021. **78**(3): p. 270-280.
142. Wisner, K.L., J.M. Perel, and S.B. Wheeler, *Tricyclic dose requirements across pregnancy*. *American Journal of Psychiatry*, 1993. **150**(10): p. 1541-1542.
143. Altshuler, L.L. and V.C. Hendrick, *Pregnancy and psychotropic medication: changes in blood levels*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1996. **16**(1): p. 78-80.
144. Ter Horst, P.G., et al., *Pharmacokinetics of clomipramine during pregnancy*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2015. **71**(12): p. 1493-1500.
145. Tracy, T.S., et al., *Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy*. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2005. **192**(2): p. 633-9.
146. Schoretsanitis, G., et al., *Antidepressant transfer into amniotic fluid, umbilical cord blood & breast milk: A systematic review & combined analysis*. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2021. **107**: p. 110228.
147. Schoretsanitis, G., et al., *Excretion of Antipsychotics Into the Amniotic Fluid, Umbilical Cord Blood, and Breast Milk: A Systematic Critical Review and Combined Analysis*. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2020. **42**(2): p. 245-254.
148. Nordeng, H., et al., *The transfer of selective serotonin reuptake inhibitors to human milk*. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*, 2001. **121**(2): p. 199-203.
149. Baumann, P., et al., *The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry*. *Pharmacopsychiatry*, 2004. **37**(6): p. 243-65.
150. Committee, A.o.B.M.P., *Academy of Breastfeeding Medicine clinical protocol #18: use of antidepressants in nursing mothers*. *Breastfeeding Medicine*, 2008. **3**(1): p. 44-52.
151. Schoretsanitis, G., et al., *Antidepressants in breast milk; comparative analysis of*



- excretion ratios*. Archives of Women's Mental Health, 2019. **22**(3): p. 383-390.
152. Krامل, E. and K. Klein, *Prematurity in multiple pregnancies*. Gynäkologische Geburtshilfliche Rundschau, 2007. **47**(2): p. 64-9.
  153. Araujo, J.S.A., I.F. Delgado, and F.J.R. Paumgarten, *Antenatal exposure to antidepressant drugs and the risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders: a systematic review*. Cadernos de Saúde Pública, 2020. **36**(2): p. e00026619.
  154. Zhao, Q., et al., *Predicting respiratory distress syndrome using gestational age and lamellar body count*. Clinical Biochemistry, 2013. **46**(13-14): p. 1228-32.
  155. Sun, H., et al., *Characteristics of respiratory distress syndrome in infants of different gestational ages*. Lung, 2013. **191**(4): p. 425-33.
  156. Scifres, C.M., *Short- and Long-Term Outcomes Associated with Large for Gestational Age Birth Weight*. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 2021. **48**(2): p. 325-337.
  157. Stoll, B.J., et al., *Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*. The Journal of Pediatrics, 1996. **129**(1): p. 72-80.
  158. Erler, T., *Hypoglykämie*, in *Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*, G. Jorch and A. Hübler, Editors. 2010, Georg Thieme: Stuttgart.
  159. Harris, D.L., P.J. Weston, and J.E. Harding, *Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk*. The Journal of Pediatrics, 2012. **161**(5): p. 787-91.
  160. Cunningham, F.G. and J.W. Williams, *Williams Obstetrics*. 23. Auflage ed. 2010, New York: McGraw-Hill.
  161. Cho, J.Y., et al., *Congenital curly toe of the fetus*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2004. **24**(4): p. 417-420.
  162. Daelemans, S., et al., *Recent advances in understanding and managing infantile colic*. F1000 Research, 2018. **7**.
  163. DGKJP e. V. and D. e.V. *S3-Leitlinie Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. Teil 1: Diagnostik*. 2016.
  164. Wang, Z., et al., *Association Between Prenatal Exposure to Antipsychotics and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, Preterm Birth, and Small for Gestational Age*. JAMA Internal Medicine, 2021. **181**(10): p. 1332-1340.
  165. Hálfðánarson, Ó., et al., *Antipsychotic use in pregnancy and risk of attention/deficit-hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a Nordic cohort study*. Evidence-Based Mental Health, 2022. **25**(2): p. 54-62.
  166. Leshem, R., et al., *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) During Pregnancy and the Risk for Autism spectrum disorder (ASD) and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Offspring: A True Effect or a Bias? A Systematic Review & Meta-Analysis*. Current Neuropharmacology, 2021. **19**(6): p. 896-906.
  167. Hagen, P.T., D.G. Scholz, and W.D. Edwards, *Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts*. Mayo Clinic Proceedings, 1984. **59**(1): p. 17-20.
  168. Huybrechts, K.F., et al., *Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations*. JAMA Psychiatry, 2016. **73**(9): p. 938-46.
  169. Muenke, M., P. Kruszka, and Y.A. Addissie, *Muenke-Syndrom*. 2017.
  170. Insitut, R.K. and Diabetes Sureillance. *Diabetes in Deutschland-Erwachsene: Prävalenz Gestationsdiabetes*. o.J. 16.03.2022]; Available from: <https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/1->

- 02\_Praevalenz\_Gestationsdiabetes.html.
171. Wang, X.Y., X.H. Ying, and H.Y. Jiang, *Antidepressant use during pregnancy and the risk for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2023. **36**(1): p. 2162817.
  172. e.V., D. *Versorgungsleitlinie zu Definition, Diagnostik, Behandlung und psychosozialen Aspekten bei umschriebenen Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen*. 2020.
  173. Loeb, D.F., et al., *Language, Motor, and Cognitive Outcomes of Toddlers Who Were Born Preterm*. American Journal of Speech-Language Pathology, 2020. **29**(2): p. 625-637.
  174. Pearlstein, T., *Depression during Pregnancy*. Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2015. **29**(5): p. 754-64.
  175. Galbally, M., et al., *Antidepressant exposure in pregnancy and child sensorimotor and visuospatial development*. Journal of Psychiatric Research, 2021. **143**: p. 485-491.
  176. Bradley, P., et al., *Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility*. Journal of Psychiatric Research, 2018. **96**: p. 100-107.
  177. Greden, J.F., et al., *Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study*. Journal of Psychiatric Research, 2019. **111**: p. 59-67.
  178. Pérez, V., et al., *Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial*. BMC Psychiatry, 2017. **17**(1): p. 250.
  179. Standeven, L.R., et al., *Lack of psychotropic medication changes among mood disordered women across the peripartum period*. Human Psychopharmacology, 2021. **36**(5): p. e2786.

# Appendix

## I Abkürzungsverzeichnis

AD	Antidepressiva
aDDD	angepasst an die DDD
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung
a.p.	anteptal
AP	Antipsychotika
APGAR-Score	Punkteschema zur Beurteilung des Gesundheitszustands des Neugeborenen direkt nach Geburt (Backronym für Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe)
ASD	Autismus-Spektrum-Störungen
BE	Base Excess (zu deutsch: Basenabweichung)
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
C/D	Concentration-by-dose-ratio
cm	Zentimeter
DDD	definierte Tagesdosis
DSM-5	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, 5. Auflage
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
exkl.	exklusive
FC	Fold Change
g	Gramm
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Auflage
inkl.	inklusive
IUGR	intrauterine Wachstumsverzögerung
kg	Kilogramm
l	Liter
LBW	niedriges Geburtsgewicht unabhängig vom Gestationsalter
LGA	groß bezogen auf das Reifealter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
ml	Milliliter
mmol	Millimol
M/P	Milk-to-plasma-ratio
n/N	Fallzahl
ng	Nanogramm
NDRI	Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
PDA	Periduralanästhesie
PPD	Postpartale Depression
p.p.	postpartal

PTB	Frühgeburtlichkeit
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
RP-HPLC	Hochleistungsflüssigkeitsumkehrphasenchromatographie
s.	siehe
SD	Standard-Abweichung
SGA	klein bezogen auf das Reifealter
SNRI	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SSW	Schwangerschaftswoche
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TZA	Trizyklische Antidepressiva
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
IPT	interpersonelle Therapie

## II Abbildungsverzeichnis

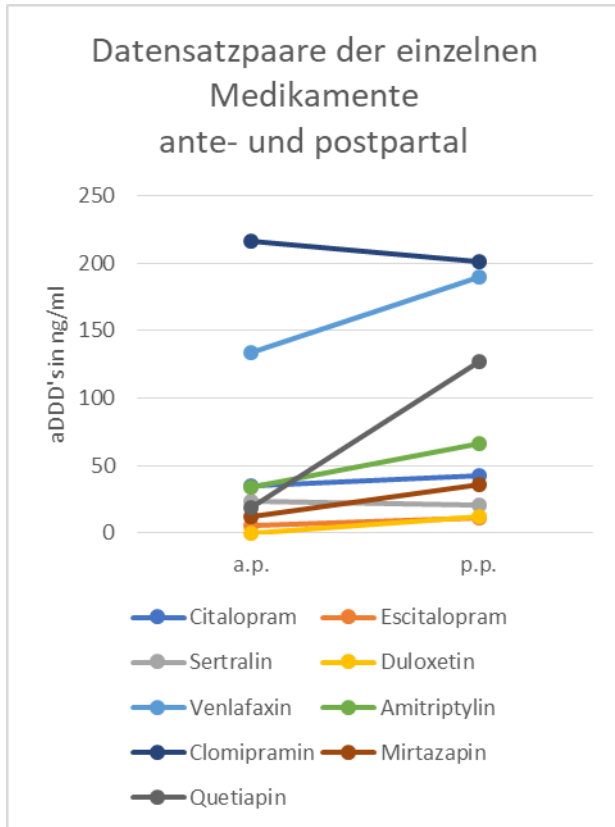


Abbildung 1: aDDD-Mittelwerte der einzelnen Medikamente ante- und postpartal  
a.p.: vorzugsweise TR3>TR2>TR1; p.p. vorzugsweise PP1  
TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.

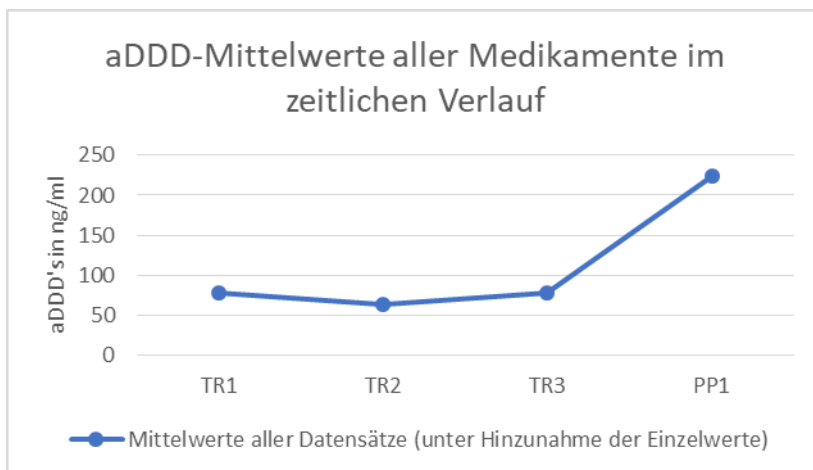


Abbildung 2: Dynamik der Gesamtheit aller analysierten Medikamente (Mittelwerte aller aDDD's) über die Schwangerschaft hinweg in ng/ml  
TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.

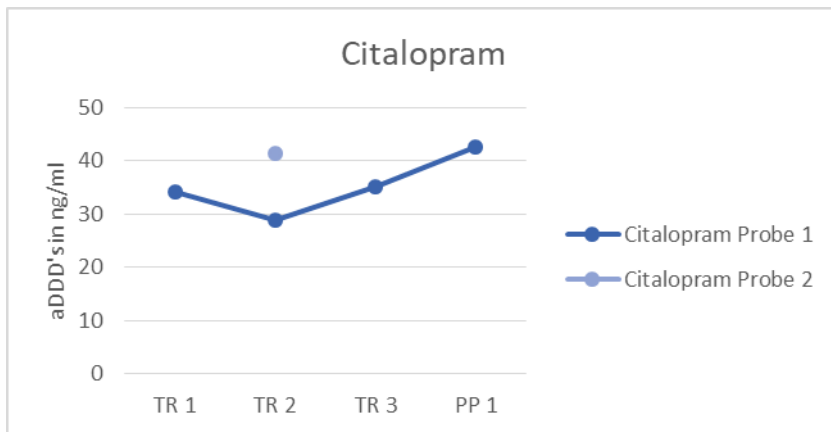


Abbildung 3: aDDD-Konzentration von Citalopram im Serum im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n=2  
 TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.

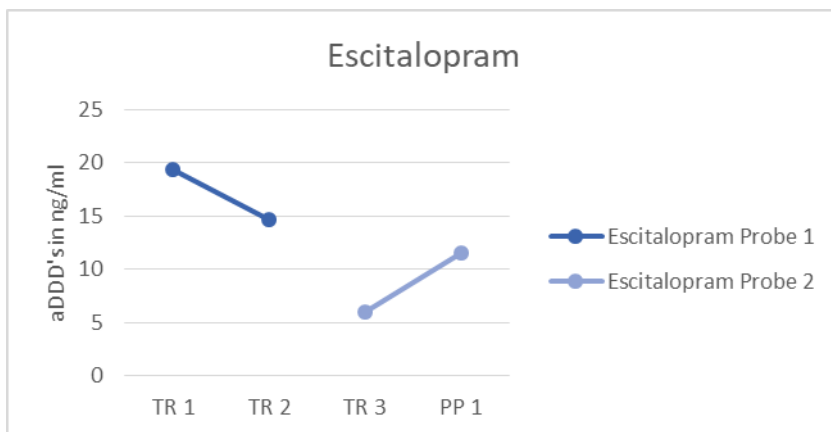


Abbildung 4: aDDD-Konzentrationen von Escitalopram im Serum im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 2  
 TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.

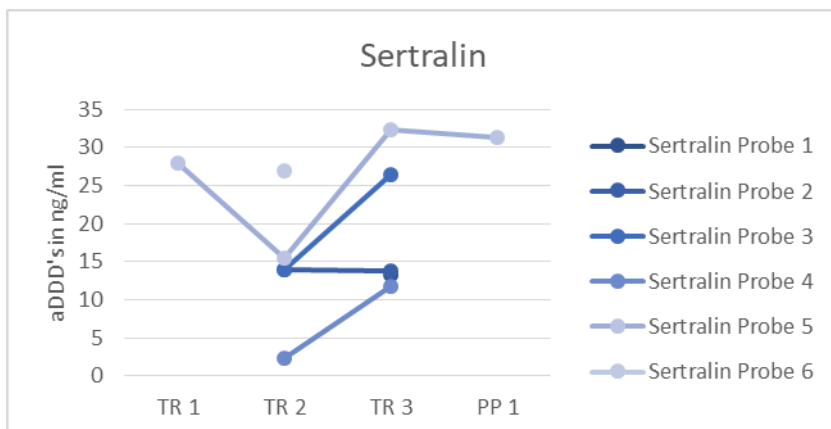


Abbildung 5: aDDD-Konzentrationen von Sertralin im Serum im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 6  
 TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.

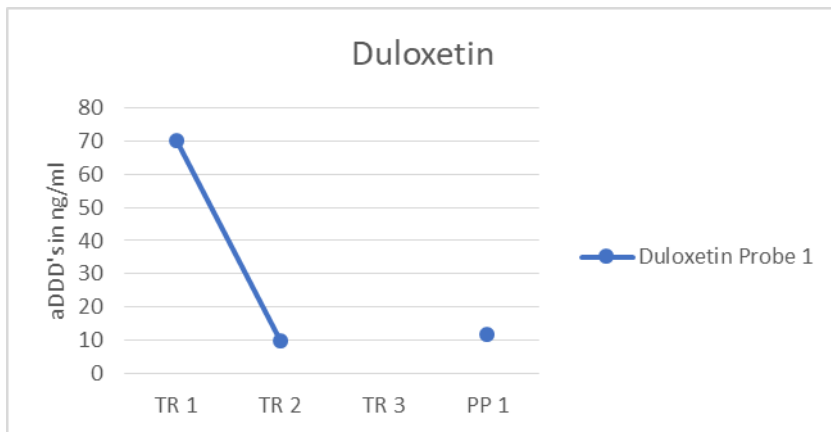


Abbildung 6: aADD-Konzentration von Duloxetin im Serum im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 1  
 TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.

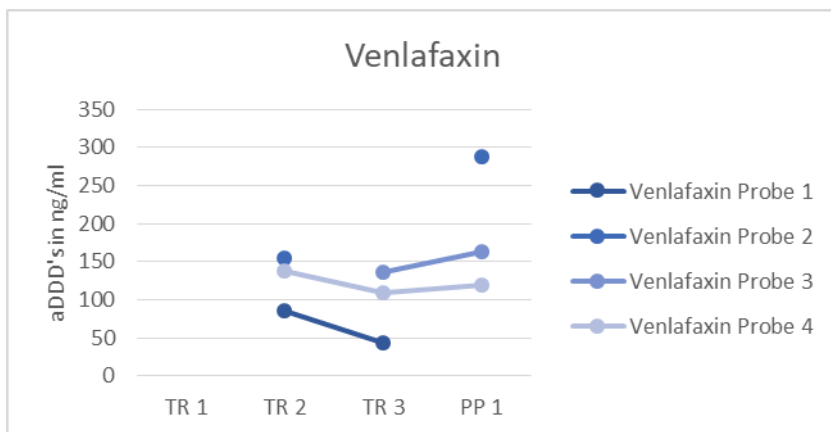


Abbildung 7: aADD-Konzentrationen von Venlafaxin im Serum im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 4  
 TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.

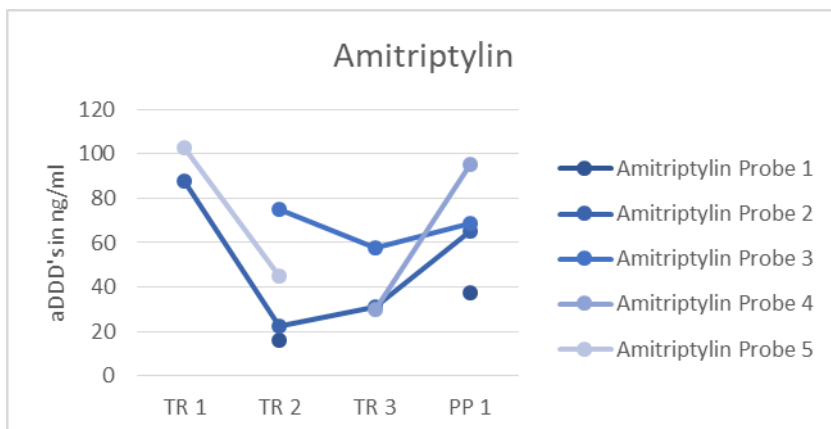


Abbildung 8: aADD-Konzentrationen von Amitriptylin im Serum im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 5  
 TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.

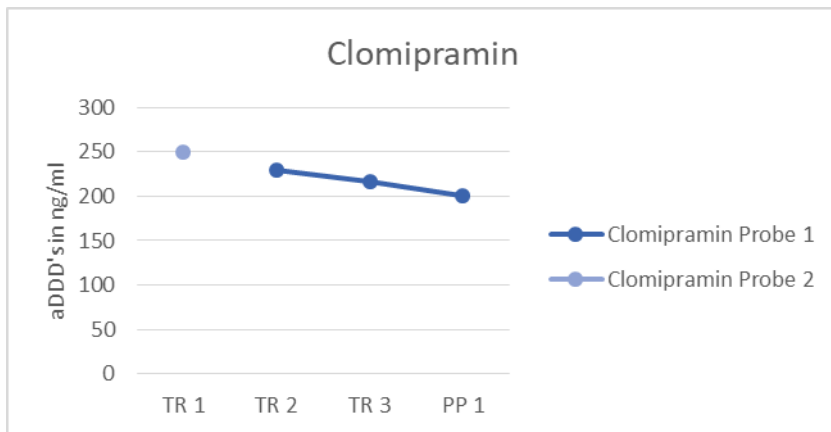


Abbildung 9: aDDD-Konzentrationen von Clomipramin im Serum im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 2  
 TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.

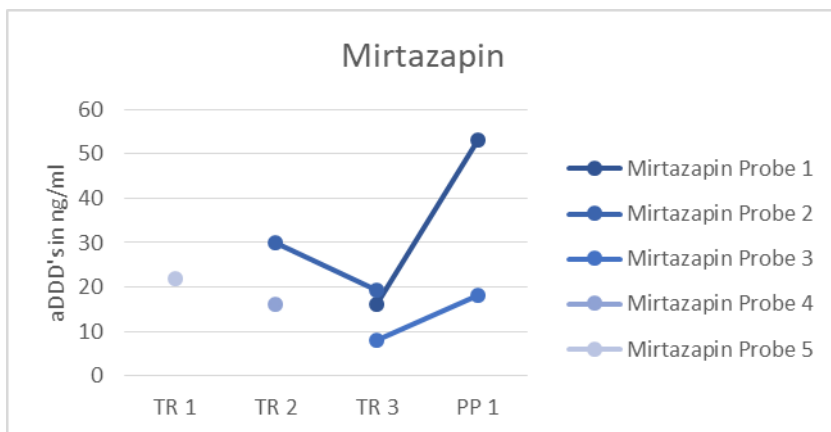


Abbildung 10: aDDD-Konzentrationen von Mirtazapin im Serum im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 5  
 TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.

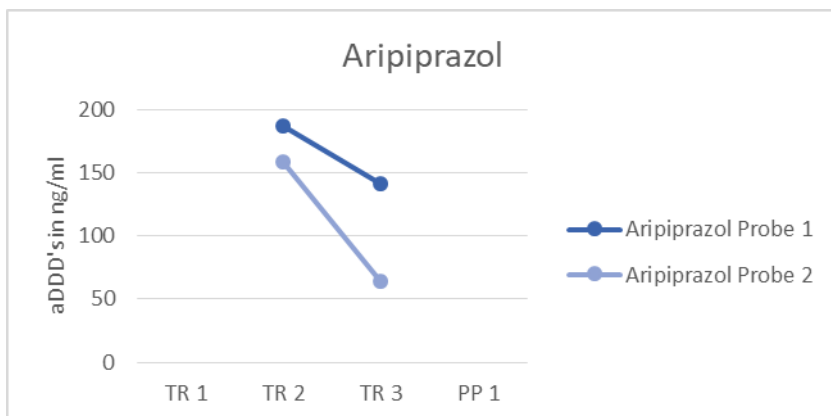


Abbildung 11: aDDD-Konzentrationen von Aripiprazol im Serum im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 2  
 TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.



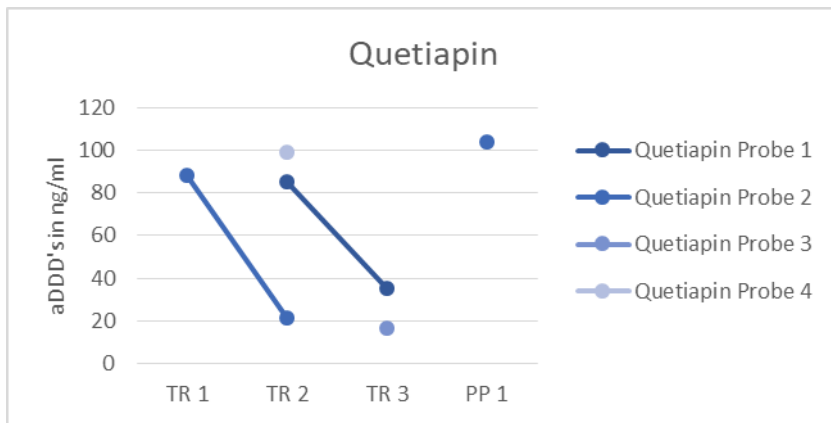


Abbildung 12: aDDD-Konzentrationen von Quetiapin im Serum im zeitlichen Verlauf in ng/ml; n = 4  
TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1:  $\leq 1$  Monat p.p.

### III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definierte Tagesdosis (DDD) der analysierten Medikamente

Medikament	DDD's [mg]
Amitriptylin	75 mg
Aripiprazol	15 mg
Bupropion	300 mg
Citalopram	20 mg
Clomipramin	100 mg
Duloxetin	60 mg
Escitalopram	10 mg
Lamotrigin	300 mg
Mirtazapin	30 mg
Paroxetin	20 mg
Quetiapin	400 mg
Sertralin	50 mg
Venlafaxin	100 mg

Tabelle 2: Demographische und phänotypische Daten der Studienteilnehmerinnen

	n	min	max	M	SD
<b>Alter</b> (bei Geburt in Jahren)	76	24	41	32,87	4,41
<b>BMI</b> (nach Geburt in [kg/m <sup>2</sup> ])	36	19,2	44,3	26,18	6,00
	<b>n</b>			<b>%</b>	
<b>Schulabschlussabschluss</b>					
Abitur	18			23,4	
Mittlere Reife	6			7,8	
fehlende Angabe	53			68,8	
<b>Ausbildungsabschluss</b>					
abgeschlossenes Studium	13			16,9	
abgeschlossene Ausbildung	10			13,0	
im Studium	1			1,3	
fehlende Angabe	53			68,8	
<b>Erwerbsstatus</b>					
Elternzeit	8			10,4	
Teilzeit	8			10,4	
Vollzeit	3			3,9	
fehlende Angabe	58			75,3	
<b>Diagnose</b>					
Depression	47			60,3	
Angststörung	10			12,8	
Zwangsstörung	5			6,4	

bipolare Erkrankung	8	10,3
schizoaffektive Erkrankung	5	6,4
Anpassungsstörung	1	1,3
multiple Substanzabhängigkeit	2	2,6
<b>Medikamenteneinnahme während Schwangerschaft</b>		
ja	46	59,7
nein	15	19,5
fehlende Angabe	16	20,8
<b>Medikamentendatensätze</b>		
Amitriptylin	16	20,8
Aripiprazol	2	2,6
Bupropion	1	1,3
Citalopram	4	5,2
Clomipramin	4	5,2
Duloxetin	1	1,3
Escitalopram	8	10,4
Lamotrigin	2	2,6
Mirtazapin	11	14,3
Paroxetin	1	1,3
Quetiapin	8	10,4
Sertralin	11	14,3
Venlafaxin	8	10,4
<b>Medikamentengruppen</b>		
SSRI	24	31,2
SSNRI	9	11,7
NDRI	1	1,3
TZA	20	26,0
tetrazyklische AD	11	14,3
atypische Antipsychotika	10	13,0
Antikonvulsiva	2	2,6

min: Minimum; max: Maximum; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; %: Anteil in Prozent; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; NDRI: Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer; TZA: trizyklische Antidepressiva; AD: Antidepressiva

Tabelle 3: aDDD-Mittelwerte der einzelnen Medikamente ante- und postpartal

Medikament	n	a.p. [ng/ml]	SD a.p.	p.p. [ng/ml]	SD p.p.
<b>SSRI</b>					
Citalopram	1	35,14	N/A	42,67	N/A
Escitalopram	1	6	N/A	11,5	N/A
Sertralin	3	24,01	9,81	21,13	6,18
<b>SSNRI</b>					
Duloxetin	1	0,14	N/A	12	N/A
Venlafaxin	3	133,63	22,85	189,78	87,86
<b>TZA</b>					
Amitriptylin	4	33,63	17,33	66,49	23,64
Clomipramin	1	216	N/A	200,89	N/A
<b>tetrazyklische AD</b>					
Mirtazapin	2	12	5,66	35,5	24,75
<b>atypische Antipsychotika</b>					
Quetiapin	2	19	3,30	127	32,53

a.p.: vorzugsweise TR3>TR2>TR1; p.p. vorzugsweise PP1

TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.

aDDD: adaptiert an die definierte Tagesdosis; SD: Standardabweichung; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; TZA: trizyklische Antidepressiva; AD: Antidepressiva

Tabelle 4: hepatische Metabolisierung (eingeteilt nach hauptsächlich daran beteiligtem CYP-Enzym)

Medikament	CYP 2D6	CYP 2C19	CYP 3A4
Citalopram	X (inaktives R-Enantiomer)	X (aktives S-Enantiomer)	
Escitalopram		X	
Sertralin*		X	
Duloxetin	X		
Venlafaxin	X (beide aktiven Metaboliten**)		
Amitriptylin	X (beide aktiven Metaboliten***)	X (Umwandlung der Metaboliten***)	
Clomipramin	X (beide aktiven Metaboliten****)	X (Umwandlung der Metaboliten****)	
Mirtazapin	X		X
Aripiprazol	X		X
Quetiapin	X		X

\* Sertralin wird neben CYP 2C19 als Hauptenzym in relevantem Ausmaß von mehreren weiteren CYP-Enzymen

verstoffwechselt (CYP 2B6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4) [90]

\*\* aktive Metaboliten von Venlafaxin: Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin

\*\*\* aktive Metaboliten von Amitriptylin: Amitriptylin und Nortriptylin

\*\*\*\* aktive Metaboliten von Clomipramin: Clomipramin und Desmethylclomipramin

Tabelle 5: Gegenüberstellung von vermuteter Dynamik mit tatsächlich in unserer Studienpopulation beobachteten Dynamik der Serumspiegel der analysierten Medikamente in der Schwangerschaft

<b>Medikament</b>	<b>vermutete Dynamik nach CYP-Enzymen</b>	<b>Beobachtung in unserer Studienpopulation *</b>
Citalopram	↓ / - / ↑	-
Escitalopram	- / ↑	↓
Sertralin	nicht genau vorhersagbar	uneindeutig
Duloxetin	↓	↓
Venlafaxin	↓	↓
Amitriptylin	↓	↓
Clomipramin	↓	↓
Mirtazapin	↓	↓
Aripiprazol	↓	↓
Quetiapin	↓	↓

\* zugrundeliegend sind die Daten der interindividuellen Einzelanalyse (s. Kapitel 6.2.3)

↓: Reduktion der Serumspiegel; -: gleichbleibende Serumspiegel; ↑: steigende Serumspiegel

Tabelle 6: aDDD-Mittelwerte (falls n>1; inkl. SD) und interindividuelle FC's der einzelnen Medikamente für die Zeitpunkte TR1, TR2, TR3 und PP1

<b>Medikament</b>	<b>n</b>	<b>TR1 (SD)</b>	<b>n</b>	<b>TR2 (SD)</b>	<b>FC TR1/2</b>	<b>n</b>	<b>TR3 (SD)</b>	<b>FC TR1/3</b>	<b>FC TR2/3</b>	<b>n</b>	<b>PP1 (SD)</b>	<b>FC TR1/PP1</b>	<b>FC TR3/PP1</b>
Citalopram	1	34,25	2	35,04 (8,9)	1,02	1	35,14	1,03	1	2	39,83 (4,01)	1,16	1,13
Escitalopram	1	19,3	1	14,67	0,76	1	6	0,31	0,41	7	21,19 (13,24)	1,1	3,53
Sertralin	1	28	5	14,55 (8,77)	0,51	5	19,51 (9,31)	0,7	1,34	6	54,94 (50,64)	1,96	2,82
Duloxetin	1	70	1	10	0,14		N/A	N/A	N/A	1	12	0,17	N/A
Venlafaxin		N/A	3	125,96 (35,78)	N/A	3	96,30 (48,45)	N/A	0,76	4	206,00 (78,73)	N/A	2,14
Amitriptylin	2	95,37 (10,4)	4	39,56 (26,73)	0,41	3	39,5 (15,60)	0,41	1	8	94,18 (49,99)	0,99	2,38
Clomipramin	1	249,33	1	229,33	0,92	1	216	0,87	0,94	3	217,52 (18,22)	0,87	1,01
Mirtazapin	1	22	2	23 (9,90)	1,05	3	14,4 (5,82)	0,66	0,63	5	31 (14)	1,41	2,15
Aripiprazol		N/A	2	173,25 (20,15)	N/A	2	102,5 (54,45)	N/A	0,59		N/A	N/A	N/A
Quetiapin	1	88	3	68,57 (41,53)	0,78	2	25,83 (12,96)	0,29	0,38	5	179,97 (110,18)	2,05	7

aDDD-Mittelwerte wurden bei n>1 berechnet. FC's wurden auf Basis der aDDD (-Mittelwerte) zwischen TR1, TR2, TR3 sowie PP1 berechnet. Alle Werte wurden im Steady State und Talspiegel abgenommen.

TR1: 1.-12.SSW; TR2: 13.-28.SSW; TR3: 29.-40.SSW; PP1: ≤1 Monat p.p.; aDDD: adaptiert an die definierte Tagesdosis; SD: Standardabweichung; FC: Fold Change; N/A: nicht verfügbar

Tabelle 7: aDDD-Mittelwerte (falls n>1; inkl. SD) und interindividuelle FC's der einzelnen Medikamente für die Zeitpunkte PP1, PP2 und PP3

Medikament	n	PP1 (SD)	n	PP2 (SD)	FC PP1/2	n	PP3 (SD)	FC PP1/3	FC PP2/3
Citalopram	2	39,83 (4,01)	1	45,33	1,14		N/A	N/A	N/A
Escitalopram	7	21,19 (13,24)	1	14,67	0,69		N/A	N/A	N/A
Sertralin	6	54,94 (50,64)	3	32,16 (21,30)	0,59		N/A	N/A	N/A
Venlafaxin	4	206,00 (78,73)		N/A	N/A	3	117,33 (25,73)	0,57	N/A
Amitriptylin	8	94,18 (50,00)	6	75,63 (47,65)	0,8	5	120,80 * (42,48)	1,28	1,6
Clomipramin	3	217,52 (18,22)		N/A	N/A		N/A	N/A	N/A
Mirtazapin	5	31,00 (14,00)	1	72,00	2,3	1	28,00	0,9	0,39
Quetiapin	5	179,97 * (110,18)	3	142,27 (22,61)	0,79		N/A	N/A	N/A

aDDD-Mittelwerte wurden bei n>1 berechnet. FC's wurden auf Basis der aDDD (-Mittelwerte) zwischen PP1, PP2 sowie PP3 berechnet. Bis auf den mit \* markierten Wert wurden alle Werte im Steady State und Talspiegel abgenommen.

\* einzelner Wert nicht im Steady-State abgenommen

PP1: bis 1 Monat p.p.; PP2: 1-3 Monate p.p.; PP3: 4-6 Monate p.p.; SD: Standardabweichung; FC: Fold Change; N/A: nicht verfügbar

Tabelle 8: Mittelwerte (falls n>1; inkl. SD) der C/D's im Serum, in der Muttermilch sowie die Milch-Plasma-Ratio in der Übergangsmilch (< 2 Wochen p.p.)

Medikament	n	C/D Serum (SD)	C/D MM (SD)	M/P (SD)
Sertralin	2	0,43 (0,02)	0,32 (0,18)	0,72 (0,38)
Duloxetin	1	0,2	0	0
Venlafaxin	3	1,9 (0,72)	4,55 (2,41)	2,27 (0,65)
Amitriptylin	4	0,87 (0,23)	0,78 (1,27)	0,83 (1,35)
Quetiapin	3	0,44 (0,18)	0,08 (0,08)	0,05 (0,05)

C/D-Serum-, CD-MM- sowie M/P- Mittelwerte wurden bei n>1 berechnet. Alle Werte wurden im Steady State und Talspiegel abgenommen.

C/D: Concentration-by-dose-Ratio; MM: Muttermilch; M/P: Milk-Plasma-Ratio; SD: Standardabweichung

Tabelle 9: Mittelwerte (falls n>1; inkl. SD) der C/D's im Serum, in der Muttermilch sowie die Milch-Plasma-Ratio in der reifen Muttermilch (> 2 Wochen p.p.)

Medikament	n	C/D Serum (SD)	C/D MM (SD)	M/P (SD)
Citalopram	1	2,63	0,65	0,25
Escitalopram	5	1,91 (1,35)	2,52 (0,45)	1,75 (0,60)
Sertralin	7	0,90 (0,79)	0,30 (0,30)	0,29 (0,29)
Sertralin mit Ausreißern	8	0,80 (0,79)	1,15 (1,60)	3,99 (8,59)
Venlafaxin	2	2,71 (0,08)	6,5 (0,06)	2,41 (0,17)
Amitriptylin	9	1,93 (1,14)	0,65 (0,87)	0,34 (0,47)
Clomipramin	2	2,26 (0,11)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Mirtazapin	3	1,44 (0,70)	0,89 (0,26)	0,80 (0,53)
Mirtazapin mit Ausreißern	4	1,30 (0,66)	2,78 (3,29)	3,04 (3,91)
Quetiapin	3	0,60 (0,22)	0,01 (0,02)	0,03 (0,05)

C/D-Serum-, CD-MM- sowie M/P- Mittelwerte wurden bei n>1 berechnet. Alle Werte wurden im Steady State und Talspiegel abgenommen.

C/D: Concentration-by-dose-Ratio; MM: Muttermilch; M/P: Milk-Plasma-Ratio; SD: Standardabweichung

Tabelle 10: Kerndaten zum Gesundheitszustand der Kinder direkt nach Geburt

Geburtsparameter	n	min	max	M	SD	Norm-/ Referenzwerte
Geburtsgewicht [g]	39	680	5360	3211,56	793,32	3000 - 3500
Geburtsgröße [cm]	39	30	57	50,53	4,78	ca. 50
Kopfumfang [cm]	32	32	37	34,64	1,42	ca. 35
APGAR nach 5 min	36	6	10	9,28	0,94	8-10
APGAR nach 10 min	35	8	10	9,77	0,49	8-10
pH Nabelarterie	37	7,09	7,4	7,23	0,08	7,12 – 7,42
BE [mmol/l]	26	-17,0	0,8	-6,23	3,94	≥ -10
SSW (in ganzen Wochen)	58	26	42	38,55	2,63	37+0 - 41+6
Frühgeburtlichkeit	58	10/58				
Geburtskomplikationen	23	keine			15 (65,2%)	
		leichtgradig			2 (8,7%)	
		schwergradig			2 (8,7%)	
Kindslage	23	Schädellage			20 (87%)	
		Beckenendlage			2 (8,7%)	
		Querlage			1 (4,3%)	
Geschlecht	30	maskulin			15 (50%)	
		feminin			15 (50%)	

min: Minimum; max: Maximum; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; %: Anteil in Prozent; APGAR: Backronym für Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe; BE: Base Excess; SSW: Schwangerschaftswochen



Tabelle 11: Entwicklung der Kinder im ersten Lebensjahr

	<b>n</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	
gestillt	22	77,3 % (n=17)	22,7 % (n=5)	
übermäßiges Schreien	19	10,5 % (n=2)	89,5 % (n=17)	
	<b>n</b>	<b>keine</b>	<b>Leichtgradig</b>	<b>schwergradig</b>
Entwicklungskomplika- tionen bis U6	36	88,9 % (n=32)	11,1 % (n=4)	0 %
Fütter-/Gedeihstörungen	19	78,9 % (n=15)	21,1 % (n=4)	0 %

Parameter zur groben Einschätzung der Entwicklung der Kinder im ersten Lebensjahr

%; Anteil in Prozent; U6: pädiatrische Vorsorgeuntersuchung im 10.- 12. Lebensmonat

Tabelle 12: Auffälligkeiten bei in der Schwangerschaft mit Psychopharmaka exponierten Neugeborenen

Medikament in SS	n	SSW	Auffälligkeiten
Escitalopram	1	38+2	- leichte Hypoglykämie direkt postpartal, keine Sondierung erforderlich
Sertralin	1	38+4	- Nabelschnurumschlingung um Hals ohne Komplikationen - leicht verzögerte motorische Entwicklung
	1	39+6	- Gestationsdiabetes - Fußfehlstellung (Zehe überlappt anderen) - leichte Anpassungsstörung - Autismusspektrumstörung
Venlafaxin	2	34+6	- Frühgeburt - Zwillingsgeburt
			Zwilling 1: leichte respiratorische Anpassungsstörung Zwilling 2: unauffällig
	1	38+2	- Makrosomie - leichte respiratorische Anpassungsstörung
Clomipramin	2	34+6	- Frühgeburt - Zwillingsgeburt
			Zwilling 1: - leichte respiratorische Anpassungsstörung - Trinkschwäche und erhöhte Entzündungsparameter (unter Antibiotikagabe innerhalb 1. Lebenswoche rückläufig)
			Zwilling 2: - leichte respiratorische Anpassungsstörung - leicht verzögerte motorische Entwicklung
Mirtazapin	1	N/A	leicht verzögerte motorische Entwicklung
	1	38+3	- Gestationsdiabetes - Muenke-Syndrom mit Mittelgesichtshypoplasie und rezidivierenden Zyanoseanfällen beim Trinken; im dritten Lebensmonat operative Korrektur, komplikationsloser weiterer Verlauf
Quetiapin	1	N/A	- Gestationsdiabetes - Persistierendes Foramen Ovale

SS: Schwangerschaft; SSW: Schwangerschaftswoche; N/A: nicht verfügbar

Tabelle 13: Soziobiographische und psychosoziale Daten

	n	Merkmalsausprägung	Häufigkeit	%
<b>Demographische Daten</b>				
positive Familienanamnese zu psychischen Erkrankungen	23	ja	18	78,3
		nein	5	21,7
Partnerschaft	25	verheiratet	16	64
		in Partnerschaft	5	20
		getrennt	3	12
		Erziehergemeinschaft	1	4
psychische Erkrankung des Partners	19	ja	6	31,6
		nein	13	68,4
Suizidversuch der Probandin in der Vergangenheit	20	ja	2	10
		nein	18	90
<b>Schwangerschaft</b>				
Schwangerschaft geplant	18	ja	15	83,3
		nein	3	16,7
Empfängnisform	18	natürlich	14	77,8
		Kinderwunschbehandlung	4	22,2
Komplikationen	26	keine	7	26,9
		leicht	9	34,6
		mittelgradig	7	26,9
		schwergradig	3	11,5
Sorgen während der Schwangerschaft	18	wenig	4	22,2
		moderat	3	16,7
		viel	11	61,1
<b>Geburt</b>				
Geburtsmodus	32	spontan	9	28,1
		PDA	5	15,6
		Vakuumglocke	1	3,1
		primäre Sectio caesarea	4	12,5
		sekundäre Sectio caesarea	10	31,3
		notfallmäßige Sectio caesarea	3	9,4
Geburtskomplikationen	19	keine	15	78,9
		mittelgradig	2	10,5
		schwergradig	2	10,5
subjektiv empfundenes Mitspracherecht bei Geburt	19	ja	17	89,5
		nein	2	10,5
Geburt als traumatisch erlebt	20	ja	2	10
		nein	18	90
<b>junge Mutterschaft</b>				
Bindung zum Kind direkt nach Geburt	18	gut	11	61,1
		schwierig	7	38,9
Bindung zum Kind nach 6 Monaten	18	gut	18	100
		schwierig	0	0
Überforderung mit Versorgung des Kindes	21	ja	9	42,9
		nein	12	57,1

Soziobiographische und psychosoziale Daten der Probandinnen

PDA: Periduralanästhesie; %: Anteil in Prozent

## IV Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danke ich allen Studienteilnehmerinnen für ihre Teilnahme sowie Auskunftsbereitschaft im Rahmen der Befragung.



Weiterhin danke ich Prof. Dr. Kittel-Schneider für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Meiner Familie danke ich für ihre Unterstützung in allen Lebenslagen.



**ORIGINAL ARTICLE**

# Psychotropic medication in pregnancy and lactation and early development of exposed children

Anna Linda Leutritz<sup>1</sup> | Lara van Braam<sup>1</sup> | Katharina Preis<sup>2</sup> | Andrea Gehrmann<sup>1</sup> |  
Maike Scherf-Clavel<sup>1</sup>  | Katrin Fiedler<sup>2</sup> | Stefan Unterecker<sup>1</sup> |  
Sarah Kittel-Schneider<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, University Hospital Würzburg, University of Würzburg, Würzburg, Germany

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, University Hospital Frankfurt, Goethe-University, Frankfurt, Germany

**Correspondence**

Sarah Kittel-Schneider, Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Würzburg, Margarete-Höppel-Platz 1, D-97080 Würzburg, Germany.  
Email: [kittel\\_s@ukw.de](mailto:kittel_s@ukw.de)

There is still limited knowledge about alterations of blood concentrations of psychotropic drugs during pregnancy, the transfer of psychotropic drugs into breastmilk and the effects on exposed children. We investigated changes in concentrations of psychopharmacological medication during pregnancy and lactation in serum and breastmilk at different time points in a naturalistic sample of 60 mothers and observed the development of the exposed children in the first 12 months. We found a decrease in serum concentrations from the first to the second trimester of amitriptyline, duloxetine, escitalopram, quetiapine and sertraline. Citalopram stayed rather stable during pregnancy, sertraline levels interestingly increased again from the second to the third trimester. High concentration-by-dose ratios in breastmilk were found for venlafaxine as well as lamotrigine, low for quetiapine and clomipramine. Similarly, clomipramine and quetiapine showed low milk/serum-penetration ratios. Regarding the birth outcome measures in children, we found no significant differences between in utero exposed compared to nonexposed newborns. There were no significant differences in the development in the first 12 months. Psychotropic medication in the peripartum needs a balancing of risks and benefits and a continuous therapeutic drug monitoring can be a guidance for clinicians to monitor drug alteration patterns, which are likely to occur due to physiological pregnancy-associated changes in pharmacokinetics. Accordingly, therapeutic drug monitoring can optimize a medication in pregnancy and lactation with the lowest effective dose.

**KEYWORDS**

antidepressants, child development, lactation, mental disorders, peripartum, pregnancy, psychotropic medication

Anna Linda Leutritz, Lara van Braam and Katharina Preis contributed equally to this work.

The authors confirm that the Principal Investigator for this paper is S.K.S. and that she had direct clinical responsibility for included patients.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 The Authors. *British Journal of Clinical Pharmacology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of British Pharmacological Society.



## 1 | INTRODUCTION

Treatment with antidepressants in pregnancy and lactation is an increasing issue due to the rising numbers of antidepressant prescriptions to women of childbearing age.<sup>1</sup> Furthermore, women in industrial nations are significantly older when giving birth to their first child which increases the risk of a history of either a depressive, anxiety or obsessive compulsive disorder, and treatment with antidepressants and other psychotropic medication before children are born (for example, in Germany, retrieved on the 16 April 2022: <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fertilitaet/Alter-Familienstand.html>). Several studies and meta-analyses have already shown that most antidepressants are not associated with risks of teratogenicity; only **fluoxetine** and **paroxetine** have been repeatedly associated with small risk of birth defects.<sup>2</sup> However, there are few insights into the long-term effects of antidepressant exposure during pregnancy on the development of the children later in life. Additionally, there are few published data about the use of antidepressant medication in breast feeding and potential short- and long-term impacts on the exposed children. Breastmilk is the gold standard of nutrition for newborns and babies according to the World Health Organization (WHO) and the American Academy of Pediatrics (*Global strategy for infant and young child feeding*. Geneva. WHO; [http://www.who.int/nutrition/publications/gi\\_infant\\_feeding\\_text\\_eng.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/gi_infant_feeding_text_eng.pdf). Accessed 22.1.19). Breastmilk is recommended as the only nutritional source in the first 6 month of life because the evidence for several health outcomes is strong for the children: breastfed children are at lower risk of infections and have a decreased risk for obesity, diabetes mellitus type II, allergic asthma and other atopic diseases later in life.<sup>3–5</sup> Furthermore, mothers also have beneficial health effects from breastfeeding: faster involution of the uterus has been described as well as faster postnatal weight loss, and less postnatal bleeding complication. In the long term, there are hints of a decreased risk of metabolic syndrome as well as breast and ovarian cancers.<sup>6</sup> Additionally, a very recent meta-analysis described a reduced risk for cardiovascular and cerebrovascular disease for women who have breastfed.<sup>7</sup>

Regarding breastfeeding and antidepressant medication, a risk-benefit analysis is required, weighing the beneficial and health protective effects of breastfeeding against the potential negative influences of antidepressant concentrations in breastmilk.

The gold standard of studies—a prospective, randomized and double-blind controlled study—investigating long-term effects of antidepressant exposure in pregnancy and lactation is not feasible due to severe ethical issues. Still, there is evidence that insufficiently or untreated mental disorders in mothers (and fathers) have a negative impact on the development of the children and increase the risk of mental disorders of the children later in life.<sup>8</sup> Previous studies have hinted at several serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) such as **sertraline**, **citalopram** and **paroxetine** as being relatively safe medications during lactation.<sup>9,10</sup> **Duloxetine** seems to be acceptable as a serotonin–noradrenalin-reuptake inhibitor for breastfeeding mothers.<sup>11</sup> Although a medication with **venlafaxine** leads to relatively high concentrations in breastmilk, there were no adverse effects

### What is already known about this subject

- Pregnancy and peripartum are a vulnerable phase, especially for patients with mental illnesses. The medication should be based on a risk–benefit analysis for mother and (unborn) child.
- Little is known about changes in serum concentrations of psychotropic drugs during pregnancy, about the passage into breastmilk, and long-term effects on exposed children. There are no recommendations about prescribed dosages in lactation and the timing of the medication intake in relation to the timing of breastfeeding.
- We aimed at investigating serum concentration changes of antidepressants as well as quetiapine, aripirazole and lamotrigine during pregnancy, milk/–plasma penetration ratios at different time points during lactation and the development of exposed children (in utero and/or through lactation) in a naturalistic study.

### What this study adds

- Most of the analysed medication showed a decrease of serum concentrations from the first to the second trimester. Concentration-by-dose ratios in breastmilk and milk/serum–penetration ratios were low for clomipramine and quetiapine, high concentration-by-dose ratios in breastmilk were found for venlafaxine and lamotrigine.
- Regarding the birth outcome measures and development of the children in the first 12 months, there were no clinically relevant differences between exposed and nonexposed children.
- Psychotropic medication in the peripartum needs a balancing of risks and benefits and /continuous therapeutic drug monitoring can optimize a medication in pregnancy and lactation with the lowest but effective dose.

shown in exposed babies and thus, venlafaxine is not completely contraindicated.<sup>12</sup> Most interestingly, a case series of medication with **mirtazapine** during pregnancy ( $n = 54$ ) reports a shorter duration of neonatal adaptation symptoms in breastfed children in comparison with nonbreastfed children.<sup>13</sup> However, there is a lack of knowledge about long-term effects on the development of the children exposed to antidepressants in pregnancy and lactation. Additionally, it is not clear if there should be recommendation about prescribed dosages in lactation and the timing of the intake of the medication and the feeding of the children. Therefore, with our naturalistic study, we aimed to: (i) investigate serum concentration changes of psychopharmacological medication during pregnancy; (ii) explore correlations of dosage, steady state through levels in serum and steady state through



levels in breastmilk in parallel; and (iii) at different time points in breastmilk. Furthermore, (iv) we compared the development of children exposed to antidepressant medication (as well as quetiapine, aripiprazole and lamotrigine) in utero and/or through lactation, retrospectively and prospectively from patients treated in 2 specialized psychiatric mother-child units.

## 2 | MATERIAL AND METHODS

### 2.1 | Participants

In this study, we investigated 2 naturalistic samples; the first sample consists of a retrospectively assessed group of  $n = 40$  patients; here, medication serum levels in pregnancy and breastmilk levels were available from the clinical routine data. Furthermore, there were data of a prospective sample of  $n = 20$  mothers, and their children from whom serum and breastmilk medication levels at different standardized time points were collected. All the patients were treated in the mother-child outpatient clinics of the University Hospitals of Würzburg and Frankfurt (between 2011 and 2019). For demographic and medical data of the whole sample, see Table 1. For some of the patients, data from the first and the second pregnancy were available or the medication were changed during pregnancy and lactation and measurements were repeated, which lead to  $n = 77$  data sets from  $n = 60$  patients.

The majority of the patients suffered from affective disorders (diagnosed using ICD-10) and were taking antidepressant medication in monotherapy. Additionally, 4 patients were taking quetiapine, 2 were taking aripiprazole and 1 patient was on lamotrigine. Maternal birth complications were assessed in  $n = 19$  mother. Reported complications were rated as severe complications and occurred in  $n = 4$  mothers and included: uterine atony ( $n = 1$ ), uterine atony with following hysterectomy ( $n = 1$ ); cervix insufficiency ( $n = 1$ ); and oligohydramnion ( $n = 1$ ).

As this was a naturalistic clinical sample, inclusion criteria were broad: age  $\geq 18$  years, a current or previous psychopharmacological or nonpsychopharmacological treatment for a peripartur mental illness and sufficient German language skills. Only patients who gave their written informed consent were included in the study. The study adhered to the Declaration of Helsinki, 17th revision, 2013. The study was approved by the ethic committees of the University Hospital of Frankfurt and Würzburg, Approval No. 136/17 and 18/20-sc.

### 2.2 | Sample collection

Serum samples for drug measurement were taken in steady state, defined as a stable dosage for at least 5 days. According to the AGNP consensus guideline,<sup>14</sup> we took trough levels, so the blood was drawn in the morning between 8 and 11 AM before the medication was taken. In case of medication usually taken in the morning, serum levels were 24-hour trough levels. For the medication taken in the evening,

**TABLE 1** Demographic and phenotypic data of the whole sample

	<b>n</b>	<b>Mean</b>
<b>Age (y)</b>	58 (2 missing)	33.26 $\pm$ 2.45
<b>BMI (k/m<sup>2</sup>)</b>	31 (29 missing)	26.55 $\pm$ 6.23
<b>Diagnosis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Major depression	38	62.3
Anxiety disorders	8	13.1
Obsessive compulsive disorder	4	6.6
Bipolar affective disorder	5	8.2
Schizoaffective disorder	3	4.9
Adjustment disorder	1	1.6
Multiple substance abuse	1	1.6
<b>Medication (data sets)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Amitriptyline	16	20.8
Aripiprazole	2	2.6
Bupropion	1	1.3
Citalopram	4	5.2
Clomipramine	4	5.2
Duloxetine	1	1.3
Escitalopram	8	10.4
Lamotrigine	2	2.6
Mirtazapine	11	14.3
Paroxetine	1	1.3
Quetiapine	8	10.4
Sertraline	11	14.3
Venlafaxine	8	10.4
<b>Medication in pregnancy</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Yes/no/missing	38/13/9	63.3/21.6/15.0
<b>Marital status</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Married	13	21.3
Relationship	5	8.2
Separated/divorced	3	4.9
Missing	39	63.9
<b>Partner with mental illness</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Yes/no/missing	4/12/44	6.6/20.0/73
<b>Family history of mental illness</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Yes/no/missing	15/4/41	25.0/6.6/68.3
<b>Education</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
College	15	24.6
High school	5	8.2
Missing	40	65.6

Baseline data from the whole sample of  $n = 60$  included patients are shown here. More detailed demographic data were only available from about 40% of the whole sample.

serum levels were 12-hour trough levels, as usual in clinical routine. Thirty-eight patients (63.3% of the whole sample) were already taking medication during pregnancy and we could get therapeutic drug level





measurements from 9 patients in the first trimester, 24 patients in the second trimester and 22 patients in the third trimester. From 5 patients/datasets, data on the pregnancy trimesters, in which the drug levels were measured, were not available.

Regarding the lactation period, in the whole sample, we could analyse 15 samples of transitional milk (with serum levels measured in parallel until 2 weeks postpartum) and 36 in mature breastmilk >2 weeks postpartum (with serum levels measured in parallel).

In the prospective study, we aimed at investigating the concentration of the medication in the breastmilk at different time points. Those measurements all took place after 2 weeks postpartum. From 20 patients, we were able to collect breastmilk samples at several different time points. We aimed at collecting milk samples at the following time points: T1: trough level, 12 or 24 hours after intake of the last medication, collected in parallel to serum sample; T2: medication was taken directly before breastfeeding; T3: 1 hour after having taken the medication and after having breastfed; T4: directly before the next breastfeeding (approximately after 3–5 h intake of the medication and having breastfed); T5: 4 hours after intake of the medication; T6: 8 hours after intake of the medication.

### 2.3 | Quantification of drug levels in serum and breastmilk

Serum concentrations of the medications were determined by an isocratic reversed-phase high performance liquid chromatography in the therapeutic drug monitoring (TDM) laboratory of the University Hospital of Würzburg. The methodological approach is described in detail elsewhere.<sup>15</sup> The laboratory participates in an external quality control programme (INSTAND e.V. *Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien* e.V. U Bieberstr. 20, D-40223 Düsseldorf, Germany) with external control samples analysed every 3 months. The quality control programme was operated without rejection.

### 2.4 | Outcome parameter children

Outcome parameters of the newborns were the following: gestational age at birth, APGAR values, birth weight, birth height, head circumference, base excess and pH of the umbilical artery as well as abnormalities directly postpartum. We rated those abnormalities in mild, moderate and severe to be able to statistically compare the groups. There was one child who was also not exposed to medication during pregnancy was later diagnosed with a genetic disease (Muenke's syndrome), this is termed as *other* in Table 6. Another child had a severe complication postpartum, with a necrotising enterocolitis; however, this infant was also not exposed to medication in pregnancy (Table 6). The other infants showed none, mild or moderate abnormalities. Abnormalities were rated as mild if those did not require medical treatment like haemangiomas, mild icterus and mild neonatal adaptation syndrome. Moderate abnormalities required treatment or closer monitoring such as hypoglycaemia, umbilical cord around neck without hypoxia, macrosomia, mild hip

dysplasia and respiratory distress. Thirty-six (60.1%) infants were exposed to psychopharmacological medication in pregnancy.

### 2.5 | Statistical analysis

We tested the data for normal distribution using Kolmogorov–Smirnov test and applied parametric or nonparametric tests as required for our analysis. When the subgroups were very small, we also applied nonparametric tests. Spearman  $\rho$  correlation was used to investigate the correlation between drug concentrations in serum and breastmilk as well as daily dosage. Kruskal–Wallis test was used to analyse the effects of the 13 different medications on the development of the newborn. A Pearson  $\chi^2$  test was used to test for differences for abnormalities in newborns who were prenatally exposed to medication and those who were not. Furthermore, we calculated concentration-by-dose ratios for serum and breastmilk (daily dosage/serum or breastmilk concentration; C/D) as well as milk-to-serum ratio (M/P; milk concentration/serum concentration) as a measure for the penetration from mother's blood to breastmilk. When multiple psychotropic medication was used, we calculated the ratios for every medication separately. Statistical analyses were calculated using SPSS (V26, IBM, Armonk, NY, USA).

### 2.6 | Nomenclature of targets and ligands

Key protein targets and ligands in this article are hyperlinked to corresponding entries in <http://www.guidetopharmacology.org>, and are permanently archived in the Concise Guide to PHARMACOLOGY 2019/20.<sup>32</sup>

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Demographic data and sample description

The patients of the whole sample had a mean age of 33.26 years and the majority was suffering from affective disorders. They were taking 13 different medications. For demographic data of the whole combined sample please see Table 1.

### 3.2 | Serum concentration changes during pregnancy

Within the clinical routine, we measured medication levels during the pregnancy. We calculated the mean (if  $n > 1$ ) concentration/dose ratio (C/D) in the first, second and third trimester measurements, and if possible, we calculated the fold change of the (mean) C/D from first to second, second to third and first to third trimester. Those are only preliminary and exploratory findings, but we could show an overall decrease in serum concentrations from the



first (T1) to the second trimester (T2) in **amitriptyline**, duloxetine, **escitalopram**, quetiapine and sertraline. Citalopram showed a stable C/D from first to second trimester. Taking the fold change of the (mean) C/D from the second trimester to the third trimester, a clinically relevant decrease could be found in aripiprazole, mirtazapine, quetiapine and venlafaxine. Most surprisingly, sertraline showed a slight increase in the mean C/D from second to third trimester (see Table 2).

### 3.3 | Correlation between dosage, serum and breastmilk concentration

In the whole sample, there was a significant correlation analysing all medication together between daily dosage and serum concentration (Spearman  $\rho$ ,  $R = 0.68$ ,  $P < .0001$ ) as expected but no significant correlation between neither daily dosage nor serum concentration with breastmilk concentration (Spearman  $\rho$ ,  $R = 1.93$ ;  $R = 2.63$ , respectively, and  $P = .18$ ;  $P = .09$ , respectively) taking all available trough levels.

### 3.4 | C/D and M/P ratios: Changes during the day

In 20 patients (22 data sets) of the prospective study, we measured drug levels in breastmilk at different time points during the day (T1–T6) and calculated C/Ds and M/Ps. Those measurement were all done 2 weeks postpartum in mature breastmilk. Foremilk and hindmilk were not specified. Table 3 shows the C/D serum, C/D mother's milk (= breastmilk) and M/P ratio at different available time points T1–T6 during the day. The most relevant value is the milk to serum/plasma penetration ratio; however, the concentration/dose ratio adds interesting information that could help clinically in the decision when dosage increase is discussed.

A relatively high C/D ratio in serum was found in lamotrigine; however, this was just in 1 patient. Regarding the C/D in breastmilk,

venlafaxine and lamotrigine showed rather high values in T1; however, in T2 and T6, citalopram and sertraline were also relatively high. Rather low C/D breastmilk ratios could be found in **clomipramine**, which could not be detected in breastmilk at all and quetiapine. The milk-to-serum ratio could only be calculated in T1, relatively high values were found in mirtazapine, venlafaxine and sertraline. However, here we could also find very high standard deviations, speaking for interindividual wide differences in the measures. Low M/P ratios were found with clomipramine and quetiapine. We investigated, how the concentration of the medication in the breastmilk would change during the day and dependent from the breastfeeding intervals. We used the C/D ratios in breastmilk to make the different medication and the different daily dosages more comparable even if also then comparison is only possible to a limited extent. As seen in Figure 1, the C/Ds of most medication did not change remarkably 4, 8, 12 or 24 hours after intake of the medication, with the exception of sertraline and venlafaxine.

Figure 2 shows the C/D ratios in breastmilk directly before breastfeeding, 1 hour after and directly before the next breastfeeding interval (mostly 3–5 h later). Here again, there are no great changes in the C/D ratios, with an exception of sertraline and lamotrigine, which also had the highest C/D ratios of all the medication.

### 3.5 | C/D and M/P ratios: Transitional milk and mature breastmilk

With additional data sets from the retrospective, clinical data, we could measure C/D in serum, C/D in breastmilk and milk-to-serum penetration ratios of 12 patients in transitional milk ( $\leq 2$  wk postpartum; see Table 4) and 36 datasets in mature breastmilk ( $\geq 2$  wk postpartum; see Table 5). Here again, relatively high C/D in breastmilk was found in venlafaxine and lamotrigine. High milk to plasma/serum ratios were seen in mirtazapine, sertraline and venlafaxine. However, the standard deviations in mirtazapine and sertraline were again very high, speaking for a wide interindividual variability.

**TABLE 2** Changes in concentration–dose ratios during pregnancy

Medication	<i>n</i>	C/D TR1 (mean)	<i>n</i>	C/D TR2 (mean)	FC1/2 (mean)	<i>n</i>	C/D TR3 (mean)	FC1/3 (mean)	FC2/3 (mean)
Amitriptyline	2	0.85	4	0.53	0.62	3	0.53	0.62	0.99
Aripiprazole	N/A	N/A	2	11.55	N/A	2	6.83	N/A	0.59
Citalopram	1	1.71	2	1.75	1.02	1	1.76	1.02	1
Clomipramine	1	N/A	1	2.29	N/A	1	2.16	N/A	0.94
Duloxetine	1	1.17	1	0.17	0.14	1	N/A	N/A	N/A
Escitalopram	1	1.93	1	1.47	0.76	1	0.6	N/A	N/A
Mirtazapine	1	0.73	2	0.77	N/A	3	0.48	N/A	0.63
Quetiapine	1	0.22	4	0.17	0.78	3	0.06	0.29	0.38
Sertraline	1	0.56	4	0.29	0.52	4	0.39	0.7	1.34
Venlafaxine	0	N/A	3	1.26	N/A	3	0.96	N/A	0.76

The mean of concentration/dose ratios (C/D) was calculated if  $n > 1$  in the substance group. Fold changes (FC) were calculated from the (mean) C/D ratios between first and second, second and third and first and third trimesters. All values were in steady state and trough levels.



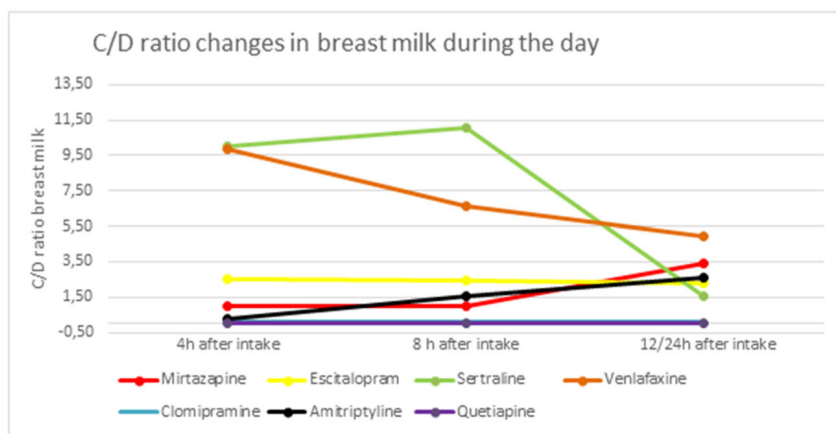
**TABLE 3** Medication concentrations during 24 hours in breastmilk

Medication	n	C/D serum T1									
		C/D MM T1	M/P T1	C/D MM T2	C/D MM T3	C/D MM T4	C/D MM T5	C/D MM T6			
Mirtazapine	3	0.93 ± 0.17	3.92 ± 4.16	0.81 ± 0.44	1.09 ± 0.38	1.00 ± 0.24	1.00 ± 0.33	0.96 ± 0.30			
Citalopram	2	1.99 ± 0.14	N/A	4.73	5.55	2.35	5.93	8.28			
Escitalopram	4	2.25 ± 1.41	1.47 ± 0.71	1.73 ± 1.08	2.05 ± 0.45	3.00 ± 0.0	2.51 ± 0.43	2.43 ± 0.03			
Sertraline	2	1.37 ± 1.27	13.18 ± 13.02	9.62 ± 2.83	12.78 ± 0.23	14.87 ± 11.27	10.00 ± 8.75	11.02 ± 4.36			
Lamotrigine	1	18.5	10.00	10.00	14.00	11.00	N/A	12.00			
Venlafaxine	3	2.71 ± 0.17	2.4 ± 0.17	2.16 ± 2.77	4.31 ± 2.90	3.86 ± 3.67	9.89 ± 3.50	6.65 ± 6.47			
Clomipramine	2	2.26 ± 0.11	0.00	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A			
Amitriptyline	2	2.22 ± 0.38	1.22 ± 0.39	0.21 ± 0.05	0.32 ± -0.13	1.03 ± 0.61	0.23 ± 0.11	1.54 ± 1.12			
Quetiapine	3	0.51 ± 0.28	0.01 ± 0.02	0.11	0.04	0.02	0.02	0.02			

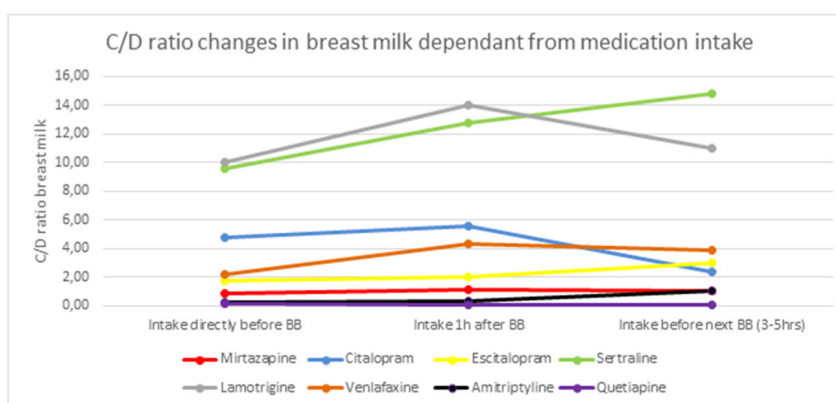
T1: Trough levels of the medication were measured in serum and breastmilk in parallel, after 12 (mirtazapine, amitriptyline and quetiapine) or 24 hours (citalopram, escitalopram, sertraline, lamotrigine, venlafaxine and clomipramine) after last intake of the medication in steady state. T2: medication was taken directly before breastfeeding; T3: 1 hour after having taken the medication and after having breastfed; T4: directly before the next breastfeeding (approximately after 4–5 h intake of the medication and having breastfed); T5: 4 hours after intake of the medication; T6: 8 hours after intake of the medication. The mean of concentration/dose ratios (C/D) in serum and breastmilk were calculated if  $n > 1$  in the substance group.

MM, mother's milk = breastmilk; M/P, milk-plasma (serum) ratio; SD, standard deviation.

**FIGURE 1** Concentration-by-dose (C/D) ratio changes in breastmilk during the day. Data sets of mirtazapine  $n = 3$ , escitalopram  $n = 4$ , sertraline  $n = 2$ , venlafaxine  $n = 3$ , clomipramine  $n = 2$ , amitriptyline  $n = 2$ , and quetiapine  $n = 3$  were used. Mean concentration/dose in breastmilk were calculated for the substance separately. Breastmilk samples were taken at 4 and 8 hours and at trough levels (which mean after 12 h [regular intake in the evening]) or 24 hours after intake (regular intake in the morning).



**FIGURE 2** Concentration-by-dose (C/D) ratio changes in breastmilk dependent from medication intake. Data sets of mirtazapine  $n = 3$ , citalopram  $n = 2$ , escitalopram  $n = 4$ , sertraline  $n = 2$ , venlafaxine  $n = 3$ , lamotrigine  $n = 1$ , amitriptyline  $n = 2$  and quetiapine  $n = 3$  were used. Mean concentration/dose in breastmilk was calculated for the substance separately. Breastmilk samples were taken directly before breastfeeding, 1 hour after and directly before the next breastfeeding interval (mostly 3–5 h later).



**TABLE 4** C/D serum, breastmilk and milk plasma ratio after  $\leq 2$  weeks postpartum

Medication	$n$	C/D serum		C/D MM		M/P	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Amitriptyline	4	0.87	0.23	0.78	1.27	0.83	1.35
Quetiapine	3	0.44	0.18	0.08	0.08	0.05	0.05
Sertraline	2	0.43	0.02	0.32	0.18	0.72	0.38
Venlafaxine	3	1.9	0.72	4.55	2.41	2.27	0.65

The mean of concentration/dose ratios (C/D) in serum and breastmilk were calculated if  $n > 1$  in the substance group. MM, mother's milk = breastmilk; M/P, milk-plasma (serum) ratio; SD, standard deviation.

### 3.6 | Outcome parameter children

From 39 children, we could assess basic parameters with regard to pregnancy and birth complications and the development in the first 12 months (see Table 6). Comparing APGAR values, birth weight, birth height, head circumference, base excess and pH of the umbilical artery, there were no significant differences between the newborns that had been exposed in pregnancy compared with those whose mother have not been taking psychopharmacological medication during pregnancy in the prospective group of our study (Student  $t$  test, all  $P$ -values  $\geq .05$ ). Also, there were no significant differences between

the different medications, which the newborns were exposed to regarding birth weight, birth height, and head circumference (Kruskal-Wallis test, all  $P$ -values  $\geq .072$ ). There was one relevant significant difference between the group that was already exposed in pregnancy and the group that was only exposed by breastfeeding: there was a higher number of moderate birth complications directly postpartum in the pregnancy exposed group whereas the number of mild complications in the nonexposed group was higher ( $\chi^2$ ;  $P = .01$ ). There were no significant differences regarding pregnancy and birth complications and the development of the children between the different medications (all  $P$ -values  $\geq .05$ ; Table 6).



**TABLE 5** C/D serum, breastmilk and milk plasma ratio after >2 weeks postpartum

Medication	n	C/D serum		C/D MM		M/P	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Amitriptyline	9	1.93	1.14	0.65	0.87	0.34	0.47
Citalopram	1	2.63		0.65		0.25	
Clomipramine	2	2.26	0.11	0.00	0.00	0.00	0.00
Escitalopram	5	1.91	1.35	2.52	0.45	1.75	0.60
Lamotrigine	1	18.50		10.00		0.54	
Mirtazapine	4	1.30	0.66	2.78	3.29	3.04	3.91
Paroxetine	1	5.55		1.15		0.21	
Quetiapine	3	0.60	0.22	0.01	0.02	0.03	0.05
Sertraline	8	0.80	0.79	1.15	1.60	3.99	8.59
Venlafaxine	2	2.71	0.08	6.50		2.41	0.17

The mean of concentration/dose ratios (C/D) in serum and breastmilk were calculated if  $n > 1$  in the substance group. MM, mother's milk = breastmilk; M/P, milk-plasma (serum) ratio; SD, standard deviation.

## 4 | DISCUSSION

The present study aimed at investigating changes in concentrations of psychopharmacological medication during pregnancy and lactation in serum and breastmilk at different time points in a naturalistic combined sample, consisting of a prospectively assessed sample of 20 patients and in addition retrospective data of 60 patients. In 39 children, pregnancy and birth complication as well as the development at age 12 months were assessed.

Regarding the serum concentration changes during pregnancy, we found a decrease in serum concentrations of the antidepressants/mood stabilizers from the first trimester to the second trimester and again to the third trimester. The only exception was sertraline with an increase of serum concentrations in the course of pregnancy; the reason here is unclear. A decrease in serum concentrations of psychotropic drug levels during pregnancy is in line with prior findings and explained by pregnancy-associated changes in pharmacokinetics.<sup>16</sup> Among others, these changes are based on an increased plasma volume, a change in protein binding, an increased glomerular filtration rate or an altered hepatic metabolism in pregnant women (reviewed, e.g., in Pariente *et al.*<sup>17</sup>). The alteration patterns of antidepressants during the course of pregnancy are understudied, and available data are based on small sample sizes. Nevertheless, Schoretsanitis and colleagues reported in a recent review article a decrease of dose-adjusted blood concentrations for citalopram and clomipramine, which is in line with our findings. In contrast, venlafaxine was considered to be relatively stable<sup>18</sup> while we found a decrease of around 50% from second trimester to third trimester with the critical limitation that for venlafaxine alteration patterns we could only include one pregnant woman. An increase of sertraline serum concentration in the third trimester around 60–70% compared with baseline was also shown in a Norwegian study investigating SSRI and venlafaxine serum concentrations in 281 pregnant women.<sup>19</sup> Westin and colleagues hypothesized that this increase

during the course of pregnancy is mainly driven by the CYP2C19 inhibition. In contrast to our findings, Westin and colleagues found no significant change for venlafaxine.<sup>19</sup>

Investigating the correlation between dosage, serum and breastmilk concentration, we found a significant correlation of daily dosage and serum concentration taking all medication together. This correlation was expected, as the TDM of the psychopharmacological medication investigated in this study is well established with TDM recommendation levels 1 and 2.<sup>20</sup> Concerning the relationship between serum and breastmilk concentration we found no significant correlation, either taking all medication together or analysing the different drugs separately. Highest concentration-by-dose ratios in breastmilk were found for venlafaxine and lamotrigine in the different samples and timepoints, lowest for quetiapine and clomipramine, the latter could not be detected in breastmilk at all. Similarly, clomipramine and quetiapine showed lowest milk to serum/plasma penetration ratios, highest were found in mirtazapine, venlafaxine and surprisingly also sertraline. However, in sertraline, there were great interindividual differences seen; in most women, the M/P ratio was rather low but there were 2 individuals with high ratios. The reasons for those differences remain unclear; it might also concern differences in sampling hindmilk vs. foremilk. In principle, psychotropic medication can passively diffuse into breastmilk. The higher the amount of lipid soluble molecules, the faster diffuse these drugs into breastmilk. Higher concentrations can be found in hindmilk as it has a higher fat content than foremilk.<sup>21</sup> In a recent systematic review and combined analysis investigating the transfer of antidepressants into amniotic fluid, umbilical cord blood and breastmilk, Schoretsanitis and colleagues published combined penetration ratios (equivalent to M/Ps in breastmilk). The M/Ps in breastmilk in our study for venlafaxine and amitriptyline were in the range reported by Schoretsanitis *et al.* Clomipramine and escitalopram showed lower penetration ratios (only slightly lower for escitalopram) and, for mirtazapine, we found a higher M/P ratio mean value compared to the Schoretsanitis



TABLE 6 Birth outcomes and development after 12 months of the whole sample

Age of mother [y]	Diagnosis of mother	Medication	Medication during pregnancy	Pregnancy complication	Gestational week at birth	Birth mode	Birth complications	Position at birth	Sex of child
N/A	MDD	Escitalopram	Yes	N/A	40	N/A	N/A	N/A	N/A
N/A	MDD	Mirtazapine	No	N/A	40	N/A	N/A	N/A	N/A
34	MDD	Sertraline	No	N/A	41	N/A	N/A	N/A	N/A
29	MDD	Sertraline	Yes	N/A	39	N/A	N/A	N/A	N/A
35	MDD	Escitalopram	Yes	N/A	40	N/A	N/A	N/A	N/A
37	BD	Lamotrigine	No	N/A	40	N/A	N/A	N/A	N/A
34	MDD	Escitalopram	Yes	N/A	36	N/A	N/A	N/A	N/A
30	OCD	Clomipramine	No	N/A	39	N/A	N/A	N/A	N/A
34	AD	Mirtazapine	No	N/A	40	N/A	N/A	N/A	N/A
24	MDD	Amitriptyline	No	N/A	40	N/A	N/A	N/A	N/A
31	MDD	Venlafaxine	Yes	N/A	37	N/A	N/A	N/A	N/A
37	MDD	Escitalopram	Yes	Moderate	40	N/A	N/A	N/A	N/A
33	MDD	Amitriptyline	Yes	N/A	40	N/A	N/A	N/A	N/A
32	BD	Quetiapine	Yes	Severe	40	N/A	N/A	N/A	N/A
36	MDD	Citalopram	Yes	Mild	37	Vacuum extraction	None	Cephalic presentation	Male
34	AD	Venlafaxine	Yes	N/A	38	N/A	N/A	N/A	N/A
38	SCZ Aff	Quetiapine	Yes	N/A	39	N/A	N/A	N/A	Male
38	SCZ Aff	Quetiapine	Yes	N/A	39	N/A	N/A	N/A	Female
35	SCZ Aff	Quetiapine	Yes	No	42	Emergency CS	N/A	N/A	Female
31	MDD	Escitalopram	Yes	Moderate	38	PDA	None	Cephalic presentation	Male
30	MDD	Sertraline	Yes	Mild	39	PDA	None	Cephalic presentation	Female
38	OCD	Clomipramine	Yes	Mild	35	Secondary CS	Severe	Cephalic presentation	Female
38	OCD	Clomipramine	Yes	Mild	35	Secondary CS	Severe	Cephalic presentation	Female
36	MDD	Mirtazapine	Yes	Mild	N/A	Spontaneous vaginal	None	Cephalic presentation	Female
39	MDD	Venlafaxine	Yes	Severe	35	Emergency CS	Severe	Cephalic presentation	Male
39	MDD	Venlafaxine	Yes	Severe	35	Emergency CS	Severe	Transverse	Male



TABLE 6 (Continued)

Age of mother [y]	Diagnosis of mother	Medication	Medication during pregnancy	Pregnancy complication	Gestational week at birth	Birth mode	Birth complications	Position at birth	Sex of child
35	Adjustment disorder	Mirtazapine	No	Severe	26	Emergency CS	N/A	Cephalic presentation	Male
38	MDD	Sertraline	Yes	No	40	PDA	None	Cephalic presentation	Male
32	AD	Mirtazapine	Yes	Moderate	38	Spontaneous vaginal	None	Cephalic presentation	Female
41	MDD	Citalopram	Yes	No	41	Spontaneous vaginal	None	Cephalic presentation	Male
41	MDD	Bupropion	Yes	No	41	Spontaneous vaginal	None	Cephalic presentation	Male
35	MDD	Venlafaxine	Yes	Mild	38	PDA	None	Cephalic presentation	Male
40	BD	Quetiapine	Yes	Moderate	36	Secondary CS	None	Cephalic presentation	Male
40	MDD	Sertraline	Yes	Moderate	40	PDA	None	Cephalic presentation	Male
36	MDD	Amitriptyline	No	No	41	Secondary CS	None	Cephalic presentation	Female
35	MDD	Amitriptyline	No	No	37	Spontaneous vaginal	None	Cephalic presentation	Female
35	MDD	Citalopram	No	No	37	Spontaneous vaginal	None	Cephalic presentation	Female
29	MDD	Venlafaxine	Yes	Mild	38	Secondary CS	None	Cephalic presentation	Female
30	MDD	Amitriptyline	N/A	N/A	35	Spontaneous vaginal	N/A	Cephalic presentation	Male

MDD, Major depression; BD, Bipolar affective disorder; AD, anxiety disorder; SCZ aff, schizoaffective disorder; OCD, obsessive compulsive disorder; N/A, not available; CS, cesar section; PDA, peridural anesthesia.

TABLE 6 (Continued)

Age of mother [y]	Abnormalities postpartum	APGAR1	APGAR2	Birth weight (g)	Birth height (cm)	Head circumference (cm)	pH arterial cord blood	Base excess (mmol/L)	Breast feeding	Child development at 12 mo
N/A	Mild	9	10	3840	52	35	7.30	0.8	N/A	Normal
N/A	Mild	10	10	3670	55	34.5	7.19	-2.6	N/A	Normal
34	None	10	10	3550	53	36	7.13	N/A	N/A	Normal
29	None	10	10	3100	52	36	7.31	-5.7	N/A	N/A
35	Other	10	10	3520	51	34	7.16	-7.6	N/A	Normal
37	Mild	10	10	3590	52	35.5	7.25	N/A	N/A	Normal
34	Moderate	9	10	3550	50.5	32	7.19	-2.9	N/A	Normal
30	Mild	10	10	3500	50	35	7.25	N/A	N/A	N/A
34	Mild	10	10	3300	52	35	7.16	-4.6	N/A	N/A
24	Mild	9	10	3010	49	34	7.19	-5.6	N/A	Normal
31	None	9	10	2850	49	33	7.29	N/A	N/A	Normal
37	Mild	9	10	2590	46	33.5	7.10	-13.3	N/A	Normal
33	None	9	10	4500	56	36.5	7.19	-7.2	N/A	Normal
32	None	10	10	4020	54	36	7.26	-5.5	N/A	Normal
36	None	8	9	3550	53	35	7.18	-7.6	Yes	Normal
34	None	10	10	3210	50	34	7.30	-8.6	N/A	Normal
38	None	9	10	3230	53	36	7.25	-3.6	N/A	Normal
38	Mild	8	9	3440	55	36.5	7.22	-3.1	N/A	Normal
35	Mild	6	N/A	5360	53	35	7.09	-17.0	N/A	Normal
31	Mild	10	10	2776	47	N/A	7.17	-6.7	Yes	Normal
30	Mild	9	10	2890	49	33	7.20	-3.8	Yes	Mildly delayed
38	Moderate	8	9	2610	47	34	7.27	-3.1	No	Normal
38	Moderate	9	9	2045	46	32.5	7.27	-2.2	No	Mildly delayed
36	None	N/A	N/A	3040	52	N/A	N/A	N/A	No	Mildly delayed
39	Moderate	9	9	2700	47	33.5	7.33	-6.2	Yes	Normal
39	Moderate	8	9	1600	41	33	7.29	-8.1	Yes	Normal
35	Severe	8	8	680	30	N/A	7.40	N/A	N/A	Mildly delayed
38	None	10	10	3050	51	36	7.13	-11.8	Yes	Normal
32	Other	10	10	2730	54	34	7.15	-3.7	No	Normal
41	None	10	10	4050	57	37	7.15	-10.0	Yes	Normal





TABLE 6 (Continued)

Age of mother [y]	Abnormalities postpartum	APGAR1	APGAR2	Birth weight (g)	Birth height (cm)	Head circumference (cm)	pH arterial cord blood	Base excess (mmol/L)	Breast feeding	Child development at 12 mo
41	None	10	10	4050	57	37	7.15	-10.0	Yes	Normal
35	None	10	10	2950	49	32	7.24	N/A	Yes	Normal
40	N/A	8	10	3550	52	N/A	7.18	N/A	Yes	Normal
40	Mild	N/A	N/A	3300	50	N/A	N/A	N/A	No	Normal
36	Mild	10	10	3585	52	35	7.23	N/A	Yes	Normal
35	Mild	10	10	2830	49	N/A	7.35	N/A	Yes	Normal
35	Mild	10	10	2830	49	N/A	7.35	N/A	Yes	Normal
29	Moderate	10	10	4160	57	35.5	7.29	N/A	Yes	Normal
30	N/A	N/A	N/A	2445	49	33.5	7.28	-2.2	Yes	N/A

MDD, Major depression; BD, Bipolar affective disorder; AD, anxiety disorder; SCZ aff, schizoaffective disorder; OCD, obsessive compulsive disorder; N/A, not available; CS, cesar section; PDA, peridural anesthesia.

study.<sup>22</sup> The M/P ratio mean value for quetiapine in our study was lower than the combined penetration ratio in a similar review and combined analysis investigating the transfer of antipsychotics into breastmilk.<sup>21</sup> For lamotrigine, the M/P ratio value in our study was within the wide range of M/P ratio reported in a review article by Pacchiarotti *et al.*<sup>23</sup>

Regarding the outcome measures in children, we found no significant differences between newborns that had been exposed in pregnancy compared to those whose mother have not been taking psychopharmacological medication during pregnancy in the prospective group of our study. Analysing outcome measures between the different medications, which the newborns were exposed to, there were also no significant differences regarding birth weight, birth height and head circumference. Comparing children exposed to psychotropic drugs in utero and by breastfeeding, we found a significantly higher number of moderate abnormalities directly postpartum in the pregnancy exposed group whereas the number of mild abnormalities in the nonexposed group was higher. There were no significant differences regarding birth complications and the development of the children between the different medications.

Current reviews and meta-analyses summarize and critically discuss the existing data on exposure to psychopharmacology during pregnancy or by breastmilk. A placental exposure could be demonstrated by TDM measurements in amniotic fluid and umbilical cord blood (see Schoretsanitis *et al.*<sup>22</sup> for a review). A moderately increased risk of neonatal and childhood outcomes in children (e.g., preterm birth, low birth weight or autism) exposed to antidepressants in utero was reported, although some meta-analyses outlined that these increased risks of complication were no longer significant when compared to a group of untreated depressed mother-child pairs. Thus, the author of this review article including 21 meta-analyses concluded that it is difficult to disentangle whether underlying mechanisms are related to medication or maternal psychiatric disorders.<sup>24</sup> In contrast, Xing and colleagues concluded in their meta-analysis (including 48 cohort and 6 case-control studies) that children exposed to antidepressants during pregnancy had increased risks of preterm birth, low birth weight and admissions to neonatal intensive care units compared with newborns of depressed but unmedicated mothers. Risks of spontaneous abortions, low APGAR scores at 5 min or neonatal convulsions were higher when mothers were treated with antidepressant medication during pregnancy compared to newborns of healthy mothers.<sup>25</sup> For SSRIs, a higher risk of cardiovascular defects in infants exposed to SSRIs in utero<sup>26</sup> as well as adverse but self-limiting effects on neonatal adaptation after placental exposure<sup>27</sup> are discussed, while exposure through breastfeeding results in much lower drug concentrations with an relative infant drug doses of <10% for SSRIs. Accordingly, drug concentrations in plasma are often undetectable in healthy infants.<sup>28</sup> Also, for tricyclic antidepressants the daily doses of drugs ingested through breastmilk were reported to be around 1% of the maternal dose/kg and only small amounts of the drugs were detected in infants' plasma and urine.<sup>29</sup>



## 4.1 | Limitations

Our findings need to be interpreted with caution as several limitations need to be considered. The most critical limitation of this study is the small size of the subsamples, which is a common limitation for naturalistic samples in clinical research, but still needs to be considered, for example, when interpreting the development of the children. To gain a better understanding of the amount of exposure in utero and through breastmilk as well as the impact on the development of the exposed children, future large-scale and longitudinal studies are needed.

While TDM for blood concentrations is well established and our laboratory fulfilled the quality control programme without rejection, studies with TDM for breastmilk concentrations are scarce, and thus a lack of clinical validation needs to be taken into account.

The milk-to-serum/plasma ratio is a well-established parameter to analyse the excretion of a drug in the breastmilk. However, it needs to be considered that higher M/P ratios can be misleading as the excretion of a drug into breastmilk is a function of the maternal plasma concentration: the higher the blood concentration, the higher the transfer into breastmilk.<sup>23,30</sup> Additionally, we did not control if hindmilk or foremilk was sampled and we did not analyse the composition of the breastmilk, which also could have influenced the concentration of the medication.

## 4.2 | Conclusion

With this study, we added original data to the seriously understudied topic of safety of psychotropic medication in the peripartum. It is a wide consent that the use of psychotropic medication needs a balancing of risks and benefits and that alternative treatments (e.g., psychotherapy) should be (additionally) considered (e.g., Trifu *et al.*<sup>31</sup>). During pregnancy, a continuous TDM can be a guidance for clinicians to monitor drug alteration patterns, which are likely to occur due to physiological pregnancy-associated changes in pharmacokinetics.<sup>18</sup> Accordingly, TDM can optimize a medication in pregnancy and lactation with the lowest but effective dose.

### ACKNOWLEDGEMENTS

This work did not receive funding from any internal or external funding institution. We thank the team of the TDM lab in Würzburg for excellent technical support and patients for their participation in the study. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

### COMPETING INTERESTS

The authors have no conflict of interest to declare.

### CONTRIBUTORS

A.G., K.F. and S.K.S. treated the patients; L.v.B., A.G., K.P. and S.K.S. recruited the patients and did the data acquisition; A.L.L., M.S.C., L.v.B. S.U. and S.K.S. did the data analysis. All authors drafted and finalized the manuscript.

### PATIENT CONSENT

Patients gave written informed consent.

### DATA AVAILABILITY STATEMENT

Anonymised raw data can be made available on request.

### ORCID

Maïke Scherf-Clavel  <https://orcid.org/0000-0002-4780-612X>

Sarah Kittel-Schneider  <https://orcid.org/0000-0003-3057-6150>

### REFERENCES

1. Cao TXD, Fraga LFC, Fergusson E, et al. Prescribing trends of antidepressants and psychotropic coprescription for youths in UK primary care, 2000–2018. *J Affect Disord.* 2021;287:19–25. doi:[10.1016/j.jad.2021.03.022](https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.022)
2. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Avorn J. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med.* 2014;371(12):1168–1169. doi:[10.1056/NEJMc1409203](https://doi.org/10.1056/NEJMc1409203)
3. Sankar MJ, Sinha B, Chowdhury R, et al. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104(467):3–13. doi:[10.1111/apa.13147](https://doi.org/10.1111/apa.13147)
4. Tham R, Bowatte G, Dharmage SC, et al. Breastfeeding and the risk of dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104(467):62–84. doi:[10.1111/apa.13118](https://doi.org/10.1111/apa.13118)
5. Oddy WH, Sherriff JL, de Klerk NH, et al. The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *Am J Public Health.* 2004;94(9):1531–1537. doi:[10.2105/AJPH.94.9.1531](https://doi.org/10.2105/AJPH.94.9.1531)
6. Shema L, Ore L, Ben-Shachar M, Haj M, Linn S. The association between breastfeeding and breast cancer occurrence among Israeli Jewish women: a case control study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2007;133(8):539–546. doi:[10.1007/s00432-007-0199-8](https://doi.org/10.1007/s00432-007-0199-8)
7. Tschiederer L, Seekircher L, Kunutsor SK, Peters SAE, O’Keeffe LM, Willeit P. Breastfeeding is associated with a reduced maternal cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis involving data from 8 studies and 1 192 700 parous women. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(2):e022746. doi:[10.1161/JAHA.121.022746](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022746)
8. Gunlicks ML, Weissman MM. Change in child psychopathology with improvement in parental depression: a systematic review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(4):379–389. doi:[10.1097/CHI.0b013e3181640805](https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181640805)
9. Orsolini L, Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(1):4–20. doi:[10.1002/hup.2451](https://doi.org/10.1002/hup.2451)
10. Kronenfeld N, Berlin M, Shaniv D, Berkovitch M. Use of psychotropic medications in breastfeeding women. *Birth Defects Res.* 2017;109(12):957–997. doi:[10.1002/bdr2.1077](https://doi.org/10.1002/bdr2.1077)
11. Bellantuono C, Vargas M, Mandarelli G, Nardi B, Martini MG. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(3):143–151. doi:[10.1002/hup.2473](https://doi.org/10.1002/hup.2473)
12. Schoretsanitis G, Augustin M, Saßmannshausen H, Franz C, Gründer G, Paulzen M. Antidepressants in breast milk; comparative analysis of excretion ratios. *Arch Womens Ment Health.* 2019;22(3):383–390. doi:[10.1007/s00737-018-0905-3](https://doi.org/10.1007/s00737-018-0905-3)
13. Smit M, Wennink HJMB, Heres MMHB, Dolman KKM, Honig A. Mirzapine in pregnancy and lactation: data from a case series. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(2):163–167. doi:[10.1097/JCP.0000000000000279](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000279)
14. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-02):e1. doi:[10.1055/s-0037-1600991](https://doi.org/10.1055/s-0037-1600991)



15. Pfuhlmann B, Gerlach M, Burger R, et al. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants in everyday clinical practice. *J Neural Transm Suppl.* 2007;72:287-296. doi:[10.1007/978-3-211-73574-9\\_35](https://doi.org/10.1007/978-3-211-73574-9_35)
16. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(2):244-255. doi:[10.1097/JCP.0000000000000087](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000087)
17. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review. *PLoS Med.* 2016;13(11):e1002160. doi:[10.1371/journal.pmed.1002160](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002160)
18. Schoretsanitis G, Spigset O, Stingl JC, Deligiannidis KM, Paulzen M, Westin AA. The impact of pregnancy on the pharmacokinetics of antidepressants: a systematic critical review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(5):431-440. doi:[10.1080/17425255.2020.1750598](https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1750598)
19. Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, Spigset O. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in pregnancy: changes in drug disposition. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181082. doi:[10.1371/journal.pone.0181082](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181082)
20. Schoretsanitis G, Paulzen M, Unterecker S, et al. TDM in psychiatry and neurology: a comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians. *World J Biol Psychiatry.* 2018;19(3):162-174. doi:[10.1080/15622975.2018.1439595](https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1439595)
21. Yoshida K, Smith B, Kumar R. Psychotropic drugs in mothers' milk: a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breast-feeding. *J Psychopharmacol.* 1999;13(1):64-80. doi:[10.1177/026988119901300108](https://doi.org/10.1177/026988119901300108)
22. Schoretsanitis G, Westin AA, Deligiannidis KM, Spigset O, Paulzen M. Excretion of antipsychotics into the amniotic fluid, umbilical cord blood, and breast milk: a systematic critical review and combined analysis. *Ther Drug Monit.* 2020;42(2):245-254. doi:[10.1097/FTD.0000000000000692](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000692)
23. Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, et al. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(10):1562-1578. doi:[10.1016/j.euroneuro.2016.08.008](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.008)
24. Uguz F. Neonatal and childhood outcomes in offspring of pregnant women using antidepressant medications: a critical review of current meta-analyses. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(2):146-158. doi:[10.1002/jcph.1724](https://doi.org/10.1002/jcph.1724)
25. Xing D, Wu R, Chen L, Wang T. Maternal use of antidepressants during pregnancy and risks for adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2020;137:110231. doi:[10.1016/j.jpsychores.2020.110231](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110231)
26. Uguz F. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital anomalies: a systematic review of current meta-analyses. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(12):1595-1604. doi:[10.1080/14740338.2020.1832080](https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1832080)
27. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf.* 2005;28(2):137-152. doi:[10.2165/00002018-200528020-00005](https://doi.org/10.2165/00002018-200528020-00005)
28. Fischer Fumeaux CJ, Morisod Harari M, Weisskopf E, et al. Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence—an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(10):949-963. doi:[10.1080/14740338.2019.1658740](https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1658740)
29. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Channi Kumar R. Investigation of pharmacokinetics and of possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants in breast-milk. *J Affect Disord.* 1997;43(3):225-237. doi:[10.1016/S0165-0327\(97\)01433-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(97)01433-X)
30. Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2015;24(1):1-20. doi:[10.1016/j.chc.2014.09.005](https://doi.org/10.1016/j.chc.2014.09.005)
31. Trifu SC, Popescu A, Marian MA. Affective disorders: a question of continuing treatment during pregnancy (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(4):3474-3482. doi:[10.3892/etm.2020.8989](https://doi.org/10.3892/etm.2020.8989)
32. Alexander SPH, Kelly E, Mathie A, et al. The concise guide to pharmacology 2021/22: introduction and other protein targets. *Br J Pharmacol.* 2021;178(S1): S1-S26. doi:[10.1111/bph.15537](https://doi.org/10.1111/bph.15537)

**How to cite this article:** Leutritz AL, van Braam L, Preis K, et al. Psychotropic medication in pregnancy and lactation and early development of exposed children. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;1-14. doi:[10.1111/bcp.15533](https://doi.org/10.1111/bcp.15533)

