

### **Topiramat (Topamax®): Erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bei einer Exposition während der Schwangerschaft**

07.03.2011 - Topiramat ist indiziert als Monotherapie bei Patienten ab 7 Jahren mit Epilepsie oder als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren. Es ist auch indiziert zur Prävention von Migräne bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, nicht aber zur Behandlung von Migräneanfällen. In der Schweiz ist es unter dem Namen Topamax® und in Form von 7 Generika erhältlich<sup>1</sup>.

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten sind Fehlbildungen, die auftreten, wenn ein Teil der Lippen oder des Gaumens während der kindlichen Entwicklung zu Beginn des ersten Schwangerschaftsdrittels nicht vollständig zusammenwachsen. Zu diesem Zeitpunkt wissen viele Frauen noch nicht, dass sie schwanger sind. Diese Fehlbildung kann unterschiedlich ausgeprägt sein und von einer kleinen Kerbe an der Lippe bis zu einer Spalte reichen, die sich von der Lippe über den Gaumen bis zum Nasenansatz hinzieht. Sie kann zu Problemen beim Essen und Trinken sowie beim Sprechen und zu Mittelohrentzündungen führen. Häufig muss die Lippe oder der Gaumen mit einem chirurgischen Eingriff geschlossen werden, nach dem die Entwicklung bei den meisten Kindern günstig verläuft.

Die von der FDA analysierten Daten stammen aus mehreren Quellen und namentlich aus der nordamerikanischen Datenbank mit Informationen zu schwangeren Patientinnen mit Epilepsiebehandlung (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*). In dieser Datenbank bestand für Säuglinge, deren Mütter während des ersten Schwangerschaftsdrittels mit Topiramat als Monotherapie behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit einer Prävalenz von 1,4%, gegenüber einer Prävalenz von 0,38% bis 0,55% für andere Epilepsiebehandlungen. Die Prävalenz bei den Säuglingen mit einer Mutter ohne Epilepsie und ohne Epilepsiebehandlung betrug 0,07%. Im Vergleich zu Unbehandelten betrug das relative Risiko einer Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte 21,3 (95% Konfidenzintervall: 7,9 – 57,1). Eine vergleichbare Erhöhung um ein Faktor 16 wurde auch im britischen Register (*UK Epilepsy and Pregnancy Register*) festgestellt. Die Häufigkeit betrug 3,2% bei mit Topiramat Monotherapie exponierten Kindern und 0,2% in der unbehandelten Bevölkerung. Diese Zahlen verdeutlichen die Variabilität der Daten aus verschiedenen Registern und die schon bekannte Erhöhung des Risikos unter jeder Antiepileptika-Behandlung.

Bisher publizierte Daten deuten bereits daraufhin, dass Topiramat das Gesamtfehlbildungsrisiko und das Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten erhöht. In Tierversuchen hat sich Topiramat als teratogen und embryotoxisch erwiesen (kraniofaziale- und Skelettanomalien, Wachstumsretardierung, Embryonalverlust). In früheren kleineren Analysen aus Schwangerschaftsregistern betrug das Gesamtfehlbildungsrisiko 4-5% und erreichte 9-11% bei gleichzeitigem Einsatz von anderen Antiepileptika. Es scheint damit in etwa vergleichbar mit jenem anderer Antiepileptika. Das spontane Risiko bedeutender Missbildungen wird um 2-3% aller Neugeborenen geschätzt.

Das existierende, aber begrenzt erhöhte absolute Risiko für Lippen- und Gaumenspalten für Feten, deren Müttern mit Topiramat behandelt werden, sollte sorgfältig gegen den Nutzen der Arzneimitteltherapie für die Mutter abgewogen werden (alternative Therapiemöglichkeiten, Gefahr von Krampfanfällen). Andere Antiepileptika bergen ebenfalls Fehlbildungsrisiken. In der Tat wird das Risiko von generalisierten Krampfanfällen für die Schwangerschaft generell als höher eingeschätzt als das durch eine Arzneimitteltherapie mit Antiepileptika bedingte Fehlbildungsrisiko. Für die Anwendung von Topiramat für andere

---

<sup>1</sup> Topiramat Actavis, Topiramat Desitin®, Topiramat-Mepha®, Topiramat Sandoz®, Topiramat Orion, Topiramat Spirig®, Topiramat-Teva®

Indikationen in der Schwangerschaft (Migräne Prophylaxe, *off-label* Anwendung) gibt es jedoch in der Regel sicherere Alternativen.

In der Arzneimittelinformation wurde schon explizit auf das Risiko von Fehlbildungen und auf die Kontraindikation bei einer Schwangerschaft hingewiesen. Aufgrund der jüngsten Daten werden die Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen demnächst noch angepasst und in der Pressemitteilung von Swissmedic an Patientinnen und medizinische Fachpersonen in Erinnerung gerufen.

[-> Zurück zur Pressemitteilung](#)