

## Ist Ondansetron im ersten Trimester sicher?

Ondansetron wirkt effektiv gegen schwangerschaftsbedingte Übelkeit und Erbrechen. Wie es dabei um das Risiko des Kindes steht, mit einer kardialen Fehlbildung oder einer Kiefer-Lippen-Gaumen-Spalte zur Welt zu kommen, ist nicht abschließend geklärt.

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité in Berlin bescheinigt Ondansetron eine gute Wirksamkeit, empfiehlt es aber nur bei schweren Verläufen. In den USA ist der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist rasch zu einem der meist verschriebenen Medikamente bei der Behandlung von Schwangerschaftsübelkeit avanciert. Dabei ist die Beweislage zur fetalen Sicherheit einer Ondansetrontherapie im ersten Trimester nicht eindeutig: Einige Studien fanden keine Hinweise für ein erhöhtes fetales Malformationsrisiko, andere legen nahe, dass sich das Risiko für Gaumenspalten und Herzfehlbildungen verdoppelt.

US-amerikanische Forscher haben daher in einer retrospektiven Kohorten-

studie Daten des US-amerikanischen Gesundheitsfürsorgeprogramms Medicaid ausgewertet. Von 2000 bis 2013 wurden insgesamt 1.502.895 Frauen mit 1.816.414 Schwangerschaften im Rahmen dieses Programms betreut. In 88.467 Schwangerschaften (4,9%) wurde im ersten Trimester mindestens ein Rezept für Ondansetron ausgestellt (Verumgruppe).

Das Risiko einer fetalen kardialen Fehlbildung betrug mit Ondansetron 94,4 pro 10.000 Schwangerschaften und lag damit höher als in der Vergleichsgruppe mit 84,4 pro 10.000 Schwangerschaften. Auch das Risiko für eine Kiefer-Gaumen-Spalte war in der Ondansetron-Gruppe mit 14,0 pro 10.000 Schwangerschaften erhöht (Kontrollgruppe: 11,1 pro 10.000

Schwangerschaften). In Bezug auf kardiale Malformationen verschwand der Unterschied zwischen den Gruppen jedoch, sobald die Wissenschaftler Kofaktoren berücksichtigten, die das Malformationsrisiko erhöhen können, wie Vorerkrankungen der Mutter und damit verbundene Pharmakotherapien (adjustiertes relatives Risiko [aRR] 0,99; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,93–1,06). Das Risiko einer Kiefer-Gaumen-Spalte hingegen lag auch nach Berücksichtigung aller Begleitumstände in der Ondansetrongruppe höher als in der Kontrollgruppe (aRR 0,24; 95%-KI 1,03–1,48).

**Fazit:** Die Ondansetron-Einnahme im ersten Trimester war mit einem leicht erhöhten Risiko für Kiefer-Gaumen-Spalten assoziiert. Das Risiko für Herzfehlbildungen sowie das allgemeine Malformationsrisiko blieben unbeeinflusst.

*Dr. Dagmar Kraus*

Huybrechts KF et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. JAMA. 2018;320:2429-37

## Mammografiescreening: langfristig erhöhtes Brustkrebsrisiko nach falsch positivem Befund

Auch wenn sich ein auffälliger Befund beim Mammografiescreening als Fehlalarm erweist, ist das Brustkrebsrisiko dauerhaft höher als nach einem Normalbefund. Das gilt besonders bei wiederholt falsch positivem Ergebnis.

Ausgewertet wurden Daten aus Kopenhagen, Norwegen und Spanien, wo Mammakarzinomscreeningprogramme für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren schon lange etabliert sind. Die Daten stammen von zusammen 1,15 Millionen Frauen, deren Gesundheitszustand nach dem Screeningbeginn mehr als 15 Jahre verfolgt wurde. In dieser Zeit erhielten 10.623 Frauen auf Basis des Screenings und 5.700 während der Intervalle die Diagnose eines Mammakarzinoms. Bei 113.634 Frauen erwies sich ein Mammografieergebnis als falsch positiv, 8149 Frauen hatten sogar zweimal einen solchen Befund.

Frauen mit zwei falsch positiven Befunden hatten später die höchsten Brust-

krebsraten: Pro 1.000 Personenjahre wurden 5,7 Fälle im Screening und 2,0 im Intervall diagnostiziert. Bei Frauen mit nur einem Fehlalarm gab es 3,6 und 1,5 Brustkrebsdiagnosen pro 1.000 Jahre, bei Teilnehmerinnen mit negativen Befunden 2,0 und 0,7. Damit hatten Frauen mit einem Falsch-positiv-Befund, wenn andere Einflüsse abgeglichen wurden, ein rund doppelt so hohes Risiko für im Screening entdeckte sowie für Intervallkarzinome wie Frauen mit primär negativem Befund (relatives Risiko [RR] 2,0 bzw. 2,2). Bei einem zweiten solchen Befund stieg das Risiko auf mehr als das Vierfache (RR 4,7 bzw. 4,2).

Entsprechend sank mit falsch positiven Ergebnissen die Chance, zehn Jahre spä-

ter noch frei von Krebs zu sein: Keine Screeningdiagnose hatten dann 97,2% der negativ getesteten Frauen sowie 94,4% der einfach und 87,5% der zweifach falsch positiv getesteten (keine Krebsdiagnose im Intervall: 99,2%, 98,2% und 96,6%).

Vergleichbare Zusammenhänge ergaben sich auch, wenn die ersten 26 Monate nicht berücksichtigt wurden. Das weist darauf hin, dass die Risikosteigerungen wahrscheinlich nicht auf übersehene Karzinome oder vorhandene Krebsvorstufen zurückzuführen waren.

**Fazit:** Frauen mit falsch positivem Ergebnis haben ein doppelt so hohes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose wie Frauen mit negativem Befund. Bei zwei falsch positiven Untersuchungen ist das Risiko sogar vervierfacht. Das Risiko bleibt zwölf Jahre erhöht.

*Dr. Beate Schumacher*

Román M et al. Long-term risk of screen-detected and interval breast cancer after false-positive results at mammography screening: joint analysis of three national cohorts. Br J Cancer. 2019;120:269-75