

AMB 2007, 41, 89

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer in der Schwangerschaft

Zusammenfassung: Die Mehrheit der Studiendaten spricht gegen ein nennenswertes teratogenes oder entwicklungstoxisches Risiko von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI). Andererseits kann eine Assoziation spezieller Fehlbildungen mit einer SSRI-Einnahme im 1. Trimenon nicht ausgeschlossen werden. Doch selbst bei Annahme einer kausalen Assoziation lassen die ermittelten Odds ratios kein individuelles Risiko erkennen, das das Vorenthalten einer notwendigen Therapie begründet.

Trotz vieler Bedenken gehören SSRI neben bewährten trizyklischen Antidepressiva zu den Mitteln der Wahl bei pharmakologisch therapiebedürftiger Depression in der Schwangerschaft. Bei einer Neueinstellung sollten Sertralin und Citalopram bevorzugt werden. Eine unter Therapie mit einem anderen SSRI stabile Patientin sollte diese Medikation unverändert fortsetzen, um keine für Mutter und Kind bedrohlichen Krisen zu provozieren. Die Exposition mit einem weniger gut erprobten SSRI im 1. Trimenon rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik. Eine differenzierte Ultraschalldiagnostik sollte jedoch angeboten werden. Bei Gabe von SSRI bis zur Geburt müssen Anpassungsstörungen und möglicherweise auch eine erhöhte Blutungsbereitschaft beim Neugeborenen bedacht werden. Daher sollte in den ersten Lebenstagen die Beobachtung des Neugeborenen gewährleistet sein und die Entbindung in einer Klinik mit Neonatologie erfolgen. Soweit klinisch vertretbar, sollte mit der Patientin eine Reduktion bzw. auch das vorübergehende Absetzen des Antidepressivums vor der Entbindung vereinbart werden. Dabei richtet sich das erforderliche Zeitintervall nach der Halbwertszeit des Medikaments. Aufgrund der sehr langen Halbwertszeit ist dieses Vorgehen besonders bei Fluoxetin anzuraten.

Kürzlich wurden im N. Engl. J. Med. zwei Fall-Kontroll-Untersuchungen zum Fehlbildungsrisiko von SSRI veröffentlicht (3, 20). Die erste Untersuchung vergleicht 9622 Kinder mit großen Fehlbildungen mit 4092 Kindern ohne Fehlbildungen. Die

Daten wurden im Rahmen der National Birth Defects Prevention Study in acht Staaten der USA zwischen 1997 und 2002 gesammelt, wobei etwa 30% der Mütter in der Fall- bzw. Kontroll-Gruppe einer Teilnahme nicht zustimmten. Die Autoren haben geprüft, ob fehlgebildete Kinder häufiger pränatal SSRI-exponiert waren als gesunde. Um eine ausreichende statistische „Power“ zu erhalten, wurden nur solche Fehlbildungen einbezogen, zu denen mindestens 200 Mütter interviewt werden konnten; das waren 18 verschiedene Fehlbildungskategorien und acht Subkategorien zu Herzfehlbildungen. Die üblichen beeinflussenden Faktoren wie mütterliches Alter, Alkohol, Rauchen, Body-Mass-Index, Folsäureeinnahme, Sozialstatus und ethnische Zugehörigkeit wurden geprüft. Mütter mit Diabetes wurden ausgeschlossen. 2,4% der „Fall-Mütter“ und 2,1% der „Kontroll-Mütter“ gaben an, zumindest zu einem Zeitpunkt zwischen einem Monat vor Konzeption bis drei Monate danach SSRI eingenommen zu haben. Statistisch signifikante Assoziationen ergaben sich für Fluoxetin und Kraniosynostose (Odds ratio = OR: 2,8), Sertralin und Anecephalie sowie bei Paroxetin mit Anecephalie, Rechtsherzanomalien (Pulmonalstenosen), Omphalozele und Gastroschisis. Adipositas der Mutter verstärkte die Assoziation in einigen Fällen. Diese Studie erbrachte im Gegensatz zu einigen vorher publizierten Untersuchungen weder ein signifikantes Risiko für Herzfehlbildungen insgesamt, noch eine generell erhöhte Fehlbildungsrate. Schwachpunkt derartiger Studien ist die nachträgliche Expositionserfassung - hier sechs Wochen bis zwei Jahre nach dem Geburtstermin - die im Vergleich zu prospektiven Kohortenstudien mit zeitnaher Erfassung der Medikamenteneinnahmen wesentlich stärker von außen beeinflusst sein kann.

In der zweiten Studie (20) wurden 9849 Kinder mit einer Fehlbildung mit 5860 gesunden Kontrollen verglichen. Die Daten stammen aus vier US-Staaten und Toronto. Von jeweils etwa 60% der primär infrage kommenden Mutter-Kind-Paare in der Fall- und Kontroll-Gruppe konnten Daten erhoben werden. Gesucht wurde nach neuen Assoziationen mit Fehlbildungen, von denen insgesamt wenigstens 100 in der Fallgruppe vertreten und mindestens fünf davon mit einem SSRI exponiert waren. Dies führte zu 17 Fehlbildungskategorien, davon vier Subkategorien von Herzfehlbildungen. Als Exposition im 1. Trimenon wurde eine Einnahme zwischen 28 Tagen vor der letzten Regel und 112 Tagen danach gewertet. Insgesamt wurden 108 Tests zwischen den verschiedenen Fehlbildungskategorien und den einzelnen SSRI

durchgeführt. Statistisch signifikante Assoziationen fanden sich bei Sertralin mit Omphalozele, Herzseptumdefekten, Analatresie und Extremitätenreduktionsdefekten sowie bei Paroxetin mit Rechtsherzanomalien (Pulmonalstenosen), Klumpfuß und Neuralrohrdefekten. Bei beiden Studien beruhen die Berechnungen jeweils auf lediglich drei bis maximal 13 exponierten Kindern. Die Konfidenzintervalle (CI) sind entsprechend weit und liegen in zwei Fällen am unteren Rand bei 1,0. Sie sind daher entsprechend wenig zuverlässig.

Weitere Studien: Mehrere tausend in verschiedenen Studien oder Fallserien dokumentierte Schwangerschaftsverläufe zu SSRI und vor allem zu Paroxetin haben überwiegend keine eindeutigen Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate erbracht (z.B. 8, 11, 13, 14, 18, 22, 37). Jedoch wurde in einigen Arbeiten ein gering erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen nach Paroxetin im 1. Trimenon diskutiert. In einer Studie mit Daten aus teratologischen Beratungszentren in Berlin, Jerusalem und Padua (9) hatten 18 von 348 Kindern (5,2%) große Fehlbildungen (Kontroll-Gruppe: 2,5%). Um Fehlbildungen des Herzens handelte es sich bei sieben Kindern. Gegenüber einer unbehandelten Kontroll-Gruppe ergab sich ein relatives Risiko von 3,4 (CI: 1,25-9,36). Eine auf über 800 Schwangerschaften beruhende Analyse der Daten des schwedischen Geburtsregisters findet ebenfalls ein schwach signifikantes Ergebnis (OR: 1,6; CI: 1,05-2,53) für Herzfehlbildungen bei nicht signifikant erhöhter Gesamtfehlbildungsrate. Hier handelte es sich vor allem um Septumdefekte (15). Eine noch unveröffentlichte Untersuchung des spanischen Fehlbildungsregisters ergab bei insgesamt unauffälliger Fehlbildungshäufigkeit eine hoch signifikante Assoziation zwischen der Gabe von Paroxetin im 1. Trimenon und Aortenanomalien. Allerdings beruhte diese Berechnung auf nur drei Kindern mit solchen Fehlbildungen. Im Register des Herstellers GlaxoSmithKline fand sich eine leicht erhöhte Fehlbildungsrate unter Paroxetin. Die Häufigkeit von Herzfehlbildungen erreichte allerdings kein Signifikanzniveau. Eine Auswertung kanadischer Datenbanken (4) fand bei Paroxetin nur oberhalb 25 mg Tagesdosis ein grenzwertig signifikantes Risiko für Herzfehlbildungen (OR: 3,07; CI: 1,0-9,42).

Eine Analyse der dänischen Rezept-Datenbank (38) ergab bei 453 Frauen mit im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat eingelösten SSRI-Rezepten eine signifikant erhöhte Gesamtfehlbildungsrate (OR: 1,84; CI: 1,25-2,71).

Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Obstetric Practice empfiehlt aufgrund der derzeitigen Datenlage möglichst auf Paroxetin zu verzichten (1).

Zu Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin und Escitalopram lagen vor Publikation der eingangs beschriebenen Studien (3, 20) keine substanziellen Hinweise auf erhöhte Fehlbildungsraten vor, mit Ausnahme einer schwachen Assoziation von Fluoxetin und Herzfehlbildungen und einer Veröffentlichung zu Augenanomalien (vorwiegend Sehnerv und Retina) und Citalopram (36).

Anpassungsstörungen nach der Geburt: Zahlreiche Veröffentlichungen thematisieren funktionelle Auswirkungen bei Neugeborenen nach SSRI-Therapie. Hierzu zählen Übererregbarkeit, Tremor, erhöhter Muskeltonus, Trinkstörungen, Atemnot-Syndrom, Hypoglykämie, auffälliges Schlafverhalten mit vermehrten Schreckreaktionen und verlängerten REM-Phasen, sowie eine verringerte Variabilität an Verhaltensmustern (Übersicht bei 26). Ein Fallbericht beschreibt ein Neugeborenes, bei dem nach Paroxetin-Behandlung der Mutter zwei Wochen lang kein Schmerzreflex nachweisbar war (25), ein weiterer ein Neugeborenes mit Nystagmus (32). Bei einem Frühgeborenen traten ausgeprägte extrapyramidale Symptome auf; ähnliches wurde kürzlich in einem Fallbericht zu Paroxetin beschrieben (2). Diese postpartalen Symptome wurden zunächst als Entzugssymptomatik interpretiert, inzwischen aber auch als Serotoninintoxizität, insbesondere bei Nachweis therapeutischer Serumspiegel beim Kind (17). Die Symptomatik beginnt meist innerhalb der ersten beiden Lebensstage und dauert im Extremfall einen Monat, meist aber nicht länger als 1-2 Wochen. Da Fluoxetin einschließlich seiner aktiven Metaboliten mit bis zu neun Tagen die längste Halbwertszeit unter den SSRI hat, können Symptome serotonerger Toxizität länger anhalten als bei anderen SSRI.

Von insgesamt 93 im internationalen WHO-Drug-Monitoring-Zentrum in Uppsala, Schweden, registrierten Spontanmeldungen mit einer durch SSRI induzierten Symptomatik bei Neugeborenen (davon 13 mit Krampfanfällen) war Paroxetin mit 64

Berichten überrepräsentiert (34). Andere Autoren fanden keine Häufung neonataler Probleme bei Paroxetin im Vergleich zu anderen SSRI oder Trizyklika (16).

Und es gibt noch mehr Studien, die über Anpassungsstörungen nach der Geburt berichteten (5, 7, 12, 19, 27).

Auch auf eine erhöhte Blutungsbereitschaft beim Neugeborenen wird hingewiesen (24). Zwei Fallberichte diskutieren den Zusammenhang von Paroxetin in der Spätschwangerschaft mit einer Thrombozytenfunktionsstörung, die zu Subarachnoidalblutung bzw. Ventrikelblutung und Krampfanfällen beim (reifen) Neugeborenen führte (10, 33). Das Berliner Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie hat zwei Neugeborene mit pränataler Hirnblutung bzw. Arteria-media-Infarkt beobachtet, deren Mütter bis zur Geburt mit Fluoxetin bzw. Citalopram behandelt wurden; beim zweiten Kind lag jedoch gleichzeitig eine hereditäre Koagulopathie vor. Eine kürzlich veröffentlichte Studie an 27 reifgeborenen Kindern und deren Müttern fand weder laborchemisch noch klinisch Hinweise auf Störungen der Thrombozytenfunktion nach mütterlicher SSRI-Therapie (21).

Langzeitentwicklung: Es ist noch nicht klar, ob die Therapie der Mutter mit Antidepressiva auch Einfluss auf die Langzeitentwicklung der exponierten Kinder hat. Dazu gibt es unterschiedliche Beobachtungen (6, 18, 21, 23, 28-31, 35).

Literatur

1. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 354: Obstet. Gynecol. 2006, **108**, 1601.
2. Agut-Quijano, T., et al.: Rev. Neurol. 2006, **42**, 660.
3. Alwan, S., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 2684.
4. Bérard, A., et al.: Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol. 2007, **80**, 18.
5. Beaulac-Baillargeon, L., und Boucher, N.: Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2006, **160**, 855.
6. Casper, R.C., et al.: J. Pediatr 2003, **142**, 402.
7. Chambers, C.D., et al.: N. Engl. J. Med. 2006, **354**, 579.
8. Diav-Citrin, O., et al.: Teratology 2002, **65**, 298.
9. Diav-Citrin, O., et al.: zur Publikation eingereicht.
10. Duijvestijn, Y.C., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2003, **56**, 581.
11. Ericson, A., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999, **55**, 503.
12. Ferreira, E., et al.: Pediatrics 2007, **119**, 52.
13. Hallberg, P., und Sjöblom, V.: J. Clin. Psychopharmacol. 2005, **25**, 59.
14. Heikkinen, T., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2002, **72**, 184.

15. Källén, B.A., und Otterblad Olausson, P.: Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2007, **79**, 301.
16. Källén, B.: Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2004, **158**, 312.
17. Koren, G.: Ther. Drug Monit. 2006, **28**, 1.
18. Kulin, N.A., et al.: JAMA 1998, **279**, 609.
19. Levinson-Castiel, R., et al.: Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2006, **160**, 173.
20. Louik, C., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 2675.
21. Maayan-Metzger, A., et al.: Acta Haematol. 2006, **115**, 157.
22. Malm, H., et al.: Obstet. Gynecol. 2005, **106**, 1289.
23. Mattson, S.N., et al.: Birth Defects Res. A 2004, **70**, 261.
24. Mhanna, M.J., et al.: Pediatrics 1997, **100**, 158.
25. Morag, I., et al.: J. Toxicol. Clin. Toxicol. 2004, **42**, 97.
26. Moses-Kolko, E.L., et al.: JAMA 2005, **293**, 2372.
27. Nordeng, H., und Spigset, O.: Drug Saf. 2005, **28**, 565.
28. Nulman, I., et al.: Am. J. Psychiatry 2002, **159**, 1889.
29. Nulman, I., et al.: N. Engl. J. Med. 1997, **336**, 258.
30. Oberlander, T.F., et al.: Pediatrics 2005, **115**, 411.
31. Oberlander, T.F., et al.: Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2007, **161**, 22.
32. Oca, M.J., und Donn, S.M.: J. Perinatol. 1999, **19**, 460.
33. Salvia-Roiges, M.D., et al.: Rev. Neurol. 2003, **36**, 724.
34. Sanz, E.J., et al.: Lancet 2005, **365**, 482.
35. Simon, G.E., et al.: Am. J. Psychiatry 2002, **159**, 2055.
36. Tabacova, S.A., et al.: Birth Defects Res. A 2004, **70**, 361.
37. Vial, T., et al. Französische Pharmakovigilanz-Konferenz 2006.
38. Wogelius, P., et al.: Epidemiology 2006, **17**, 701.