

Intrauterine SSRI-Exposition und neonatales Entzugssyndrom: Ist die Erfassung der behandelten Mütter und die Überwachung der psychomotorischen Entwicklung der Kinder notwendig?

Marine Jéquier¹, Laura E. Rothuizen², Thierry Buclin², Patrick Hohlfeld³, und Jean-François Tolsa⁴, CHUV Lausanne; René Tabin⁵, CHCVs Sion

¹Service de Pédiatrie, ²Division de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques, ³Service de gynécologie obstétrique, ⁴Unité de Néonatalogie, ⁵Service de Pédiatrie

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

SSRI-Antidepressiva und Schwangerschaft

Die selektiven Serotoninbindungshemmer (SSRI=selective serotonin reuptake inhibitors) – Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Citalopram/Escitalopram und Fluvoxamin – sind seit 15 Jahren häufig verschriebene Antidepressiva. Diese Substanzen sind fettlöslich, besitzen ein grosses Verteilungsvolumen und überschreiten sowohl die Blut-Hirnschranke und als auch die Placenta. Sie werden ausgeprägt durch Oxydation in der Leber metabolisiert (je nach Substanz durch die Cytochrome 2D6, 3A4, 2C9 oder 2C19), gewisse darunter werden sekundär glukuronisiert und die Metaboliten über die Harnwege oder den Stuhl ausgeschieden. Trotz einer festen Bindung an die Plasmaproteine werden sie in messbaren Mengen in der Muttermilch vorgefunden. Die Medikamente dieser Klasse werden als Antidepressiva erster Wahl bei Stimmungsstörungen der schwangeren Frau betrachtet, insbesondere auf Grund:

- ihrer guten Toleranz, da sie im Gegenteil zu den trizyklischen Antidepressiva keine anticholinergische Wirkung haben, insbesondere keine, während der Schwangerschaft zu vermeidende, Verstopfung verursachen; zudem sind die Risiken einer Überdosierung geringer
- des bisher fehlenden Nachweises einer teratogener Wirkung

In den USA stellt Fluoxetin, unter dem Namen Prozac® (Fluctin® in der Schweiz) im Handel, 20% des SSRI-Marktes dar. 2002 wurden 26.7 Millionen Rezepte für dieses

Medikament ausgestellt, wovon 1.2 Millionen für Patienten im pädiatrischen Alter und 8,4 Millionen für Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter.

Teratogenes Risiko

Im Verlaufe der letzten 10 Jahre neigen zahlreiche Fallbeschreibungen und Metaanalysen zur Anwendung von SSRI bei der schwangeren Frau und den Folgen dieser Exposition in utero auf das Neugeborene dazu, die Harmlosigkeit dieser Behandlung in Frage zu stellen.

- **Tierforschung:** Eine im Jahre 2005 publizierte Übersicht¹⁾ zur teratogenen Wirkung nach mütterlicher Einnahme einer Tagesdosis, welche über der empfohlenen, dem Erwachsenengewicht angepassten täglichen Dosis Citalopram lag, erwähnt Herzkreislauf- und Skelettmissbildungen sowie Untergewichtigkeit des Föten. Für die übrigen SSRI (Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Fluvoxamin) ergaben die Tierstudien kein teratogenes Risiko. Hingegen wurde über eine signifikant höhere Inzidenz an Missbildungen sowie häufigere Untergewichtigkeit und Mortalität bei Geburt bei den Nachkommen exponierter Individuen berichtet.
- **Untersuchungen beim Menschen:** Bis vor kurzem wurde den SSRI keinerlei teratogenes Risiko beim Menschen angelastet. Hingegen wurden die Vorsichtsangaben betreffend Paroxetin für die schwangere Frau in den USA kürzlich geändert²⁾. Dies infolge von Studien über 5956 Kinder von 5791 Frauen, welche

während dem ersten Trimenon Paroxetin oder ein anderes Antidepressivum eingenommen hatten. Diese Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko von Missbildungen durch Paroxetin im Vergleich zu anderen Antidepressiva hin (RR 1.82; 95% Vertrauensintervall: 1.17–2.82). Herzkreislaufmissbildungen (Ventrikel- und Vorhofseptumdefekt) wurden bei 1,5% bis 2% der betroffenen Neugeborenen beobachtet (verglichen mit einer Inzidenz von 1% in der allgemeinen Bevölkerung). Auf Grund dieser Angaben wird zum jetzigen Zeitpunkt das globale Missbildungsrisiko als beschränkt eingeschätzt; weder eine Schwangerschaftsunterbrechung bei exponierten Frauen noch ein brutales Absetzen der Behandlung, falls deren Nutzen unbestritten ist, sind deshalb gerechtfertigt.

Die Ergebnisse einer weiteren, prospektiven, 1998 bis 2003 durchgeführten Studie³⁾ weisen auf einen Zusammenhang zwischen mütterlicher SSRI-Einnahme während des dritten Trimenons und persistierender pulmonaler Hypertension des Neugeborenen hin.

Wirkung auf das Neugeborene, Entzugssyndrom

Die Übersicht von Kohortenstudien Schwangerer, welche mit verschiedenen SSRI behandelt wurden, offenbaren neonatale Komplikationen in Form eines serotoninergen Syndroms oder eines Entzugssyndroms, insbesondere bei mütterlicher Einnahme der Medikamente im Verlaufe des dritten Trimenons oder nahe dem Termin⁴⁾⁻⁷⁾. Je nach den in Betracht gezogenen Symptomen spricht man auch von einem «neonatal behavioral syndrome»⁴⁾. Die *Tabellen 1 und 2* beschreiben die beim Neugeborenen beobachteten Symptome, bzw. deren Häufigkeit⁴⁾, nach intrauteriner SSRI-Exposition. Diese Symptome können gleich nach der Geburt auftreten und dauern 2 bis 28 Tage. Gewisse Zeichen weisen eher auf eine residuelle Medikamentenimprägung des Kindes hin (klinische Symptome, die denjenigen beim Erwachsenen mit SSRI-Intoxikation gleichen, wie Sedation, Atembeschwerden, Hypothermie) und werden als «neonatale Serotoninintoxizität» beschrieben⁷⁾. Andere Symptome können sowohl medikamentös bedingt als auch Ausdruck eines Entzugssyndroms sein (Ernährungsstörungen, Reizbarkeit). Diese Unterscheidung ist umso

Substanzen	Mütterliche Dosis	Symptome	Beginn der Symptome	Dauer der Symptome
Paroxetin	10–120 mg/Dosis	Zittern, erhöhter Muskeltonus, Ernährungsstörungen, Atemstörungen, Hyperreflexie, unstillbares Schreien, Schlafstörungen	Geburt bis 5 Tage	2 bis 28 Tage
Citalopram	20–30 mg/Dosis	Zittern, erhöhter Muskeltonus	bei Geburt	mehr als 7 Tage
Sertralin	200 mg/Dosis	Atemstörungen, Reizbarkeit, Hyperreflexie, unstillbares Schreien, Schlafstörungen	3 Wochen	2 Tage
Fluoxetin	20–60 mg/Dosis	Zittern, erhöhter Muskeltonus, Ernährungsstörungen, Atemstörungen, Unruhe/Reizbarkeit, Hyperreflexie, unstillbares Schreien, Schlafstörungen	Geburt bis 3 Tage	4 bis 21 Tage
Venlafaxin	75 mg/Dosis	Zittern, erhöhter Muskeltonus, Ernährungsstörungen, Unruhe/Reizbarkeit	erster Tag	8 Tage

Tabelle 1: Zusammenfassung der Symptome beim Neugeborenen nach intrauteriner SSRI-Exposition, auf Grund der 1993 bis 2003 gemeldeten Fälle (nach Moses-Kolko & al, JAMA 2005, Vol. 293, No. 19)

schwerer, als bei Neugeborenen mit diesem Syndrom nicht messbare Plasmaspiegel festgestellt wurden¹⁾, was im Prinzip auf ein Entzugssyndrom hinweist.

Eine kürzliche, detaillierte pharmakologische Übersicht berichtet über den Zusammenhang einer intrauterinen SSRI-Exposition und (im Prinzip sich spontan zurückbildenden) Nebenwirkungen auf die neonatale Adaptation: Tiefe Apgar-Scores, Hypoglykämien und Krämpfe. Die Inzidenz einer mittelmässigen neonatalen Adaptation wird auf 29% geschätzt; diese steigt auf 39%, wenn das SSRI (insbesondere Paroxetin) mit einem Benzodiazepin kombiniert wurde⁹⁾.

Und schliesslich wurde bei gewissen kritischen Erscheinungsformen des Entzugssyndroms nach Paroxetin sogar die Differentialdiagnose einer akuten neonatalen Enzephalopathie erwogen¹⁰⁾.

Wenn auch bisher keine Todesfälle im Zusammenhang mit diesem neonatalen SSRI-Syndrom registriert wurden⁴⁾, umfasst es ein umschriebenes klinisches Erscheinungsbild, das man kennen und identifizieren können soll. Dies erlaubt es eine abwartende Haltung einzunehmen und sich auf eine symptomatische Behandlung zu beschränken.

Stillen

Alle SSRI werden mit der Muttermilch ausgeschieden (das Verhältnis mütterlicher Milch-/Plasmaspiegel variiert je nach SSRI von 0.5 bis 1.9). Die kindliche Exposition hängt jedoch nicht nur von dieser Ausscheidungsrate ab, sondern auch von pharmakokinetischen Eigenschaften des Me-

dikamentes, seiner Biodisponibilität, seiner Halbwertszeit, vom Vorhandensein oder nicht aktiver Metaboliten, sowie von der Reifung der metabolischen Ausscheidungswege des Kindes (Risiko vermehrter Speicherung beim Frühgeborenen). Im Allgemeinen beschränkt sich die kindliche Exposition auf 10% oder weniger der dem Gewicht angepassten mütterlichen Dosis, ein Wert der für das Kind als relativ sicher betrachtet wird¹¹⁾. Mit einer solchen Dosis sind nennenswerte klinische Auswirkungen beim Kind im Prinzip nicht zu erwarten. Die höchsten Plasmaspiegel findet man beim Kind bei Behandlung mit Fluoxetin oder Norfluoxetin (28–340ng/ml). Dies stellt für Fluoxetin eine relative kindliche Dosis dar, die 10% der mittleren mütterlichen, dem Gewicht adaptierten Dosis übersteigt, weshalb dieses Medikament während der Stillzeit nicht als Behandlung der Wahl angesehen werden kann.

Auch hat eine Kohortenstudie einen Wachstumsrückstand gestillter Säuglinge bei mütterlicher Fluoxetineinnahme nachgewiesen¹⁾.

In den Paroxetin und Sertralin betreffenden Studien konnten beim gestillten Kind keine messbaren Plasmaspiegel und auch keine nachteilige Wirkung durch diese Medikamente nachgewiesen werden⁹⁾.

Psychomotorische Entwicklung

Die SSRI sind ausgeprägt fettlöslich. Es existieren kaum Angaben zur Konzentration im Liquor, da diese schwer erhältlich sind, nur schon wegen der Entnahmeschwierigkeiten. Tierdaten können unter Umständen auf den

Menschen extrapoliert werden (für Citalopram z. B. ist die Liquorkonzentration gleich der Hälfte der Plasmakonzentration).

Entwickelt sich ein Gehirn, welches so früh Änderungen eines der wichtigsten Neurotransmitter ausgesetzt ist, gleich wie ein nicht ausgesetztes Gehirn? Gegenwärtig ist die follow up Zeit ungenügend, um beim Menschen den Einfluss einer SSRI-Exposition in utero oder während der Stillzeit auf feine Störungen der späteren psychomotorischen Entwicklung («teratogene Verhaltensstörungen») beurteilen zu können.

Die vorübergehende Hemmung des Serotonintransportes während der frühen Entwicklung verursacht bei der erwachsenen Maus ein abnormes emotionales Verhalten und mimt das Verhaltensmuster erwachsener Mäuse, die einen genetischen Defekt für den Ausdruck des Serotonintransporters aufweisen. Dies unterstreicht die massgebliche Rolle des Serotonins bei der Reifung der die emotionalen Funktionen modulierenden Hirnsysteme¹²⁾. Diese Resultate wurden durch eine neuere Studie bestätigt, bei welcher Ratten während der Neugeborenenperiode chronisch Citalopram ausgesetzt wurden. Man findet bei diesen Ratten eine wesentliche Verminderung des Serotonin synthetisierenden Enzyms (Tryptophanhydrolyase) im Bereich der dorsalen Raphe sowie eine Verminderung des Serotonintransporters im Bereich des Cortex, die bis ins Erwachsenenalter anhalten¹³⁾.

Es ist unbekannt, inwieweit diese Befunde auf den Menschen extrapoliert werden können. Es ist festgestellt worden, dass die Einnahme von SSRI zu einem späteren Zeit-

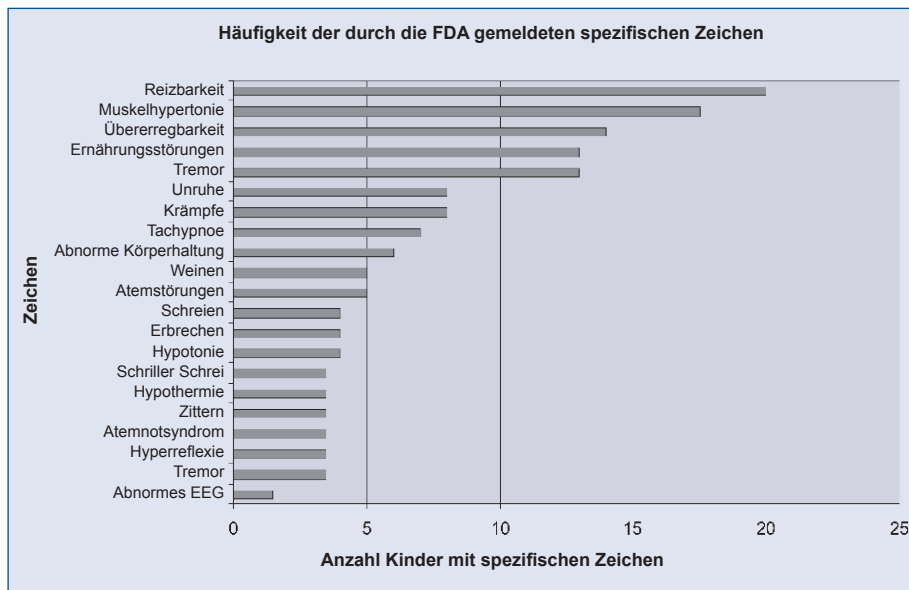


Tableau 2: Häufigkeit mit welcher spezifische Zeichen des SSRI-Entzugssyndroms beim Neugeborenen vorkommen. Nach Moses-Kolko EL & al «Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors» JAMA 2005 p. 2376; n=57 Kinder.

punkt, z.B. die Verwendung von Paroxetin bei der Behandlung der Depression beim Kind und Adoleszenten, das Suizidrisiko bei diesen Patienten erhöht. Diese Fälle wurden seit 2003 in England und 2004 auch in den USA durch die FDA erfasst¹⁴.

Das Auftreten einer manischen Störung ist eine seltene mutmassliche Nebenwirkung der SSRI beim Kinde. Deren zum Alter umgekehrt proportionale Häufigkeit lässt eine Wirkung auf die noch grössere Hirnplastizität beim jüngeren Kind vermuten¹⁵.

Die intrauterine SSRI-Exposition kann bisher unvermutete Folgen auf die langfristige Entwicklung unseres Verhaltens haben.

Notwendigkeit einer Erfassung der behandelten Mütter und eines follow up

Das neonatale SSRI-Entzugssyndrom ist eine heute anerkannte potentielle Komplikation der mütterlichen Behandlung mit Antidepressiva. Die Ergebnisse der neuesten Literaturübersicht und pharmakologischen Studien zeigen, dass es sich um eine nicht seltene Komplikation handelt.

Die Behandlung bleibt symptomatisch. Die Dosierung des SSRI-Spiegels beim Neugeborenen ist ohne grosses Interesse, insbesondere da dieser häufig unmessbar ist. Dieses Element würde auch keinen wesentlichen Beitrag zur Betreuung des Kindes beisteuern.

Die mittel- und langfristigen Auswirkungen einer SSRI-Exposition während der frühen

intrauterinen Entwicklung, und der Neugeborenenperiode auf die Hirnsysteme, welche das emotionale Verhalten steuern, sind zurzeit nicht bekannt, sind aber seit kurzem Ursache besonderer Aufmerksamkeit und Sorgen. Die Behandlung der Schwangeren mit SSRI-Antidepressiva ist nicht harmlos und deren Indikation muss sorgfältig abgewogen werden. Die Risiken, denen das Neugeborene ausgesetzt ist, müssen mit der zukünftigen Mutter genau besprochen werden.

Es muss selbstverständlich in Betracht gezogen werden, wie wichtig die antidepressive Behandlung einer Frau mit einer psychiatrischen Krankheit ist. Deren Schweregrad ist einer der wesentlichen Parameter bei der therapeutischen Entscheidungsfindung und schliesst unter anderem das Suizid- und Infantizidrisiko, sowie den Einfluss der mütterlichen Haltung auf die Dynamik der kindlichen Entwicklung ein. Unterbricht eine Frau in Voraussicht einer Schwangerschaft ihre Behandlung, so bietet die Schwangerschaft keine «Schutzwirkung» gegen das Risiko eines Rückfalles der depressiven Störung. Dies wurde in einer kürzlich erschienenen Studie¹⁶ aufgezeigt.

Wir schlagen deshalb vor, die Behandlung nur bei strenger Indikation und mit der kleinstmöglichen wirksamen Dosis fortzuführen. Wenn die Behandlung indiziert ist, kann die Beibehaltung eines SSRI gerechtfertigt sein; sofern die Klinik dies erlaubt, sollte im Verlaufe des dritten Trimenons

jedoch ein progressiver Entzug eingeleitet werden. Auf Grund der neuesten Literaturdaten empfehlen wir bei Schwangerschaftswunsch einer mit Paroxetin behandelten Patientin, aus Vorsicht auf ein anderes SSRI oder ein trizyklisches Antidepressivum zu wechseln. Abgesehen von ihrer schlechten klinischen Toleranz, stellen die trizyklischen Antidepressiva bezüglich Sicherheit ihrer Anwendung bei der schwangeren Frau eine durchaus empfehlenswerte Alternative dar. Es gilt die Meinung, dass sie das Missbildungsrisiko nicht erhöhen, jedoch für das Kind, wie alle psychotropen Substanzen, ein Risiko medikamentöser Imprägnierung und eines Entzugssyndroms darstellen.

Was das Johanniskraut anbetrifft, können wir dessen Anwendung als Ersatz einer antidepressiven Behandlung nicht empfehlen, einerseits auf Grund der häufigen Nebenwirkungen (Photosensibilisierung, Verstopfung, Schwindel, Xerostomie, bekannte medikamentöse Wechselwirkungen), ganz besonders aber auf Grund des unbekanntem teratogenen Risikos.

Offensichtlich ist hingegen, dass die Neugeborenen behandelter Mütter einer aufmerksamen Überwachung bedürfen. Diese Kinder sollten in Bezug psychomotorische Entwicklung mittel- und langfristig intensiver verfolgt werden, da ernsthafte Zweifel betreffend des Einflusses einer frühen SSRI-Exposition auf die Hirnentwicklung bestehen.

Damit diese Kinder besser identifiziert und weiter verfolgt werden können, scheint es uns wichtig, dass alle Betroffenen (Gynäkologen, Klinik- und Praxispädiater, Hausärzte) über die mütterliche Medikamenteneinnahme informiert sind.

Schlussfolgerung

Betreuung und klinischer follow up der Neugeborenen, welche frühzeitig SSRI ausgesetzt waren, scheint uns heutzutage sehr wichtig, vom klinischen wie auch epidemiologischen Standpunkt aus. Das Interesse der grossen Gesundheitsorganisationen (FDA, WHO) sowie der neueren Forschung unterstreichen die Wichtigkeit einer genauen Erfassung der Fälle und deren entwicklungsneurologischen follow up.

Die Durchführbarkeit einer Studie zum Einfluss der SSRI auf die psychomotorische Entwicklung stösst jedoch in praktischer Hinsicht auf grosse Schwierigkeiten. Eine einfache Erfassung der Fälle würde keine

Antwort auf diese Frage erlauben. Es wäre in der Tat unmöglich, die medikamentöse Wirkung von der Tatsache, eine depressive Mutter zu haben, von den frühzeitigen Störungen der Mutter-Kindbeziehung oder dem Einfluss eventuell genetisch übertragener Faktoren zu unterscheiden. Nur eine randomisierte Studie bei Schwangerschaftsbeginn depressiver, mit SSRI behandelten Frauen, als «intention to treat» gegen Placebo, mit einem anschliessenden prospektiven follow up der Kinder (Kohorte) könnte es erlauben, einen solchen Einfluss mit einem Minimum an Bias aufzuzeigen.

Die Erfassung der Fälle behält deshalb seine ganze Bedeutung. Man erhofft davon nationale und internationale Daten zur Arzneimittelüberwachung. Die Meldung solcher Fälle an die zuständigen Stellen (in der Schweiz: Regionale Abteilungen für klinische Pharmakologie; die Fälle werden anonym an Swissmedic und schliesslich an die internationale Datenbank für Arzneimittelüberwachung in Uppsala weitergeleitet) erlaubt solche Komplikationen aufzudecken.

Referenzen

- 1) Hallberg P, Sjöblom V. «The use of SSRI during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects», Feb 2005, Journal of clinical pharmacology, 25: 1, pp 59–73.
- 2) Bulletin des médecins suisses janv 2006; 87: 4: malformations cardiaques congénitales par la paroxétine – Tobias Leniger. Informations aussi accessibles sur le site de www.swissmedic.ch/ Surveillance du marché/médicaments à usages humains/informations importantes («Dear healthcare professionals», letter Sept 2005, gsk).
- 3) Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. «Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn». N Engl J Med 354: 579–587.
- 4) Moses-Kolko E L, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, Wisner KL. «Neonatal signs after late in Utero exposure to serotonin reuptake inhibitors» JAMA 2005-Vol 293, No 19.
- 5) Sanz E J, De-la-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. «Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis», The Lancet 2005; 365: 482–487.
- 6) Källen B. «Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy», Arch pediatr adolesc med 2004; 158: 312–316.
- 7) Stiskal JA, Kulin N, Koren G, Ho T, Ito S. «Neonatal paroxetine withdrawal syndrome», Arch Dis Child Fetal neonatal 2001; 84: 134–135.
- 8) Ibister KG, Dawson A, Whyte IM, Prior FH, Clancy C, Smith AJ. «Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome», Arch Dis Child Fetal neonatal Ed 2001; 84: F147–148.
- 9) Gentile S. «The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding», Drug Safety 2005; 28(2): 137–152.
- 10) Herbst F, Gortner L. «Paroxetine Withdrawal syndrome as differential diagnosis of acute neonatal encephalopathy», Z Geburtshilfe Neonatol 2003; 207: 232–234.
- 11) Rubin ET, Lee A, Ito S. «When breastfeeding mothers need CNS-acting drugs», Can J Clin Pharmacol Dec 8, 2004, vol11(2): e257–e266.
- 12) Ansorge M S , Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich JA. «Early-life blockade of the 5-HT Transporter Alters emotional behaviour in adult Mice», Science 2004; 306: 879–881.
- 13) Maciag D, Simpson KL, Coppinger D, LuY, Lin RC, Paul IA. «Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behaviour and serotonin circuitry», Neuropsychopharmacology. 2005 Jul 13.
- 14) <http://cerhr.niehs.nih.gov/>.
- 15) Rushkin V, Martin A. «SSRI and the developing Brain», Lancet 2005; 365: 451–453.
- 16) Cohen LS, Alshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, Suri R, Burt VK, Hendrick V, Remnick AM, Loughhead A, Vitonis AF, Stowe ZN. «Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment», JAMA 2006; 295: 499–507, www.pernatology.com/exposures/drugs/fluoxetine.htm.

Korrespondenzadresse:

Dr. M. Jequier
 Cheffe de clinique adj.
 Département de pédiatrie
 CHUV – 1011 Lausanne
marine.jequier@chuv.ch