

Neonatale klachten geen reden SSRI-gebruik te staken

Pasgeborenen van wie de moeder laat in de zwangerschap langdurig een SSRI of SNRI gebruikt, hebben kans op ontwenningsverschijnselen. Gezien het milde karakter van deze klachten is afbouwen of stoppen van de middelen echter niet aan de orde. Het zou voor de moeder een onnodig verhoogd risico op terugval opleveren.

Auteur **Anneke Passier**

Onlangs kreeg de Teratologie Informatie Service (TIS) van het Bijwerkingencentrum Lareb een vraag over een twee weken oude baby. Het kind was erg onrustig, dronk slecht en huilde veel. Deze klachten waren vier dagen eerder begonnen, zonder duidelijke reden. Wel gebruikte de moeder gedurende haar hele zwangerschap venlafaxine. De vrouw gaf geen borstvoeding. Kon hier sprake zijn van ontwenningsverschijnselen?

Het is bekend dat chronisch gebruik van specifieke serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) in de late zwangerschap aanleiding kan geven tot klachten bij de pasgeborene. Veel beschreven symptomen zijn voedingsproblemen, prikkelbaarheid, meer huilen, veranderde spiertonus, schrikachtigheid, slapeloosheid, tremoren en ademhalingsproblemen. Minder vaak gerapporteerd zijn verminderd huilen, lethargie en convulsies [1-4].

Mechanisme

Over het onderliggende mechanisme voor het ontstaan van deze verschijnselen is discussie. Er zijn verschillende verklaringen beschreven [1-6]. De eerste is het optreden van een direct toxisch effect van het geneesmiddel bij de neonaat door het na-ijlende effect van de (inmiddels weggevallen) blootstelling. De CYP-leverenzymen en de bloed-hersenbarrière functioneren nog niet optimaal bij de neonaat [4,7-9] en de klachten worden beschouwd als uiting van

hyperserotonerge omstandigheden: een verhoogde serotineconcentratie in de synaptische spleet ten gevolge van het SSRI-gebruik van de moeder [10].

Een alternatieve verklaring is dat de klachten worden veroorzaakt door het wegvallen van de blootstelling, waardoor de concentratie in het bloed van de neonaat ineens afneemt. Er treden dan ontwenningsverschijnselen op, vergelijkbaar met de symptomen bij volwassenen die plotseling het gebruik van een SSRI staken. Dit geldt in het bijzonder voor SSRI's met een korte halfwaardetijd, zoals paroxetine [9].

Ook wordt een combinatie van beide verklaringen gesuggereerd: SSRI's met een korte halfwaardetijd zouden bij de geboorte een concentratie hebben die hoog genoeg is om toxische effecten te induceren en die tevens snel genoeg afneemt om ontwenningsverschijnselen te veroorzaken [5]. Het ontbreekt aan grote studies waarmee onderscheid gemaakt kan worden tussen toxiciteit en ontwenning [3]. Ontwenningsverschijnselen zijn klinisch vaak moeilijk te onderscheiden van intoxicatiesymptomen. Het feit dat de verschijnselen meestal niet onmiddellijk na de geboorte optreden en dat de spiegel bij de neonaat vaak laag is, pleit voor ontwenning [4,9,11], maar er zijn ook casussen beschreven waarbij de klachten juist optraden bij hoge neonatale spiegels [12]. De Nederlandse term 'matige neonatale adaptatie' is dan ook wellicht passender dan de veelgebruikte term 'neonatale ontwenningsverschijnselen'.

Klachten

Bij zo'n 10-30% van de neonaten die tijdens de zwangerschap aan een SSRI of SNRI zijn blootgesteld treden klachten op. Waarom niet alle neonaten klachten krijgen, is onduidelijk. Mogelijk is er een groter risico bij een middel met een korte halfwaardetijd en bij een recente laatste in-

**10-30% VAN DE AAN SSRI'S OF
SNRI'S BLOOTGESTELDE
NEONATEN KRIJGT KLACHTEN**



Foto 123 RF

CHRONISCH GEBRUIK VAN SSRI'S EN SNRI'S IN DE LATE ZWANGERSCHAP KAN AANLEIDING GEVEN TOT KLACHTEN, ZOALS MEER HUILEN, BIJ PASGEBORENEN.

name [2,9]. Er zijn geen aanwijzingen voor een (duidelijke) dosisrespons [1,6,11]. Mogelijk spelen ook andere factoren een rol bij het al dan niet ontstaan van de klachten, zoals de individuele klaringscapaciteit, CYP2D6-activiteit en genetische aanleg (polymorfisme van het 5-HTT-gen) [3,9,13]. Risicofactoren die in verband zijn gebracht met de ernst van de klachten zijn onder meer langdurig geneesmiddelgebruik, gebruik van meerdere psychotrope middelen en een normaal geboortegewicht [10,14]. Het is goed te bedenken dat ook een depressie en/of stress bij de moeder kan leiden tot onrustverschijnselen bij de pasgeborene, die lijken op ontwenningsverschijnselen [11,15].

Neonatale klachten na gebruik van antidepressiva ontstaan binnen een à twee dagen na de geboorte en duren meestal enkele dagen tot maximaal een week. De klachten zijn over het algemeen mild en gaan vanzelf over [1-3,6,14].

Dit geeft al direct duidelijkheid over de onderhavige casus. Gezien de late start van de klachten was een relatie met het maternale venlafaxinegebruik zeer onwaarschijnlijk. Door het uitsluiten van deze mogelijkheid kon de behandelaar gericht zoeken naar andere oorzaken.

Behandeling

Gezien de milde en zelflimiterende aard van SSRI- en SNRI-gerelateerde neonatale klachten zijn rustgevendende maatregelen veelal voldoende. Denk hierbij aan inbakeren, dimmen van licht en geluid, veelvuldig knuffelen/wiegen, *on demand* voeden en niet onnodig wekken [8,14]. Indien er in uitzonderlijke gevallen toch ernstige klachten – zoals convulsies – optreden waarbij medicamenteus behandelen is geïndiceerd, kan gebruik van fenobarbital worden overwogen [4,11].

RUSTGEVENDE MAATREGELEN ZIJN VEELAL VOLDOENDE BIJ NEONATALE KLACHTEN

Bij moeders die langdurig en tot het eind van de zwangerschap een SSRI of SNRI hebben gebruikt, wordt aangeraden minimaal poliklinisch te bevallen en de neonaat in elk geval gedurende de eerste twaalf uur klinisch te observeren [16]. Dit advies is echter gebaseerd op het mogelijk licht verhoogde risico op persisterende pulmonale hypertensie (PPHN) bij de neonaat. Dit onderwerp valt buiten de scope van dit artikel [3,16].

Voor controle op mogelijke ontwenningsverschijnselen is het advies de neonaat gedurende de eerste drie dagen te observeren. Dit mag thuis gebeuren, mits de verzorgers goed geïnformeerd en geïnstrueerd zijn [16]. Als de pasgeborene in de eerste 48 uur postpartum geen symptomen vertoont, treden deze later meestal ook niet meer op [4,11]. Gezien het milde karakter van de neonatale klachten is afbouwen of stoppen van de medicatie aan het eind van de zwangerschap niet aan de orde; het zou voor de moeder een onnodig verhoogd risico op terugval opleveren. ■

Dr. J.L.M. Passier is wetenschappelijk medewerker bij de Teratologie Informatie Service (TIS) van Bijwerkingencentrum Lareb. De TIS is de vraagbaak voor zorgverleners op het gebied van mogelijke effecten van geneesmiddelgebruik op de zwangerschap, het ongeboren kind en lactatie. De TIS implementeert momenteel het nationale zwangerschapsregister PREGnant. Elke zwangere vrouw kan hieraan deelnemen door het invullen van vragenlijsten. Zo wordt de ervaring met geneesmiddelen in de praktijk systematisch gedocumenteerd.

Zie voor literatuurreferenties: pw.nl.

Borstvoeding geven mag

Uitgaande van het mechanisme van ontwenning zou borstvoeding geven een methode kunnen zijn om de ontwenningsklachten te beperken [1,2,17]. Echter, de blootstelling van een zuigeling aan SSRI's of SNRI's via de borstvoeding is (per middel verschillend maar) gering [18,19]. Het is onwaarschijnlijk dat hiermee ontwenningsverschijnselen kunnen worden voorkomen of dat een toxische blootstelling in stand gehouden zou kunnen worden. SSRI- en SNRI-gebruik hoeft dan ook geen reden te zijn om de borstvoeding te stoppen, ook niet bij zuigelingen met milde neonatale ontwenningsverschijnselen.

Literatuur

1. Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, Eady A, Tomlinson G, Dennis CL et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013 April;74(4):e309-e320.
2. Koren G, Finkelstein Y, Matsui D, Berkovich M. Diagnosis and management of poor neonatal adaptation syndrome in newborns exposed in utero to selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetric et gynecologie du Canada : JOGC* 2009;31(4):348-50.
3. Sie SD, Wennink JM, van Driel JJ, te Winkel AG, Boer K, Casteelen G et al. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012 November;97(6):F472-F476.
4. Klinger G, Merlob P. Selective serotonin reuptake inhibitor induced neonatal abstinence syndrome. *Isr J Psychiat Related Sci* 2008;45(2):107-13.
5. Gentile S. On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late pregnancy exposure to antidepressants: The prenatal antidepressant exposure syndrome. *Cns Spectrums* 2010;15(3):167-85.
6. Lorenzo L, Einarson A. Antidepressant use in pregnancy: an evaluation of adverse outcomes excluding malformation. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2014;51(2):94-104.
7. Shea AK, Oberlander TF, Rurak D. Fetal serotonin reuptake inhibitor antidepressant exposure: maternal and fetal factors. *Can J Psychiatry* 2012 September;57(9):523-9.
8. Courtney K. Use of SSRIs in pregnancy: neonatal implications. *Nursing for Women's Health* 2009 June;13(3):234-8.
9. Boucher N, Koren G, Beaulac-Baillargeon L. Maternal use of venlafaxine near term: correlation between neonatal effects and plasma concentrations. *Ther Drug Monit* 2009 June;31(3):404-9.
10. Hudak ML, Tan RC. Neonatal Drug Withdrawal. *Pediatrics* 2012 February;129(2):e540-e560.
11. Kieviet N, Dolman K, Wennink H, Heres M, Honig A. [Withdrawal in newborns after exposure to psychotropic medications during pregnancy]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156(16):A4395.
12. Knoppert DC, Nimkar R, Principi T, Yuen D. Paroxetine toxicity in a newborn after in utero exposure: clinical symptoms correlate with serum levels. *Ther Drug Monit* 2006 February;28(1):5-7.
13. Alwan S, Friedman JM. Safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *CNS Drugs* 2009;23(6):493-509.
14. Kocherlakota P. Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics* 2014 July 28;e547-e561.
15. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand* 2012 December 14;127(2):94-114.
16. NVOG. richtlijn:SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie. 2012.
17. Kieviet N, Hoppenbrouwers C, Dolman KM, Berkhof J, Wennink H, Honig A. Risk factors for Poor Neonatal Adaptation after Exposure to Antidepressants in Utero. *Acta Paediatr* 2015 January 5.
18. Kendall-Tackett K, Hale TW. The use of antidepressants in pregnant and breastfeeding women: a review of recent studies. *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association* 2010;26(2):187-95.
19. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk*. Pharmasoft Publishing L.P.; 2014.