

# APOTHEKERS VADEMECUM

Verrijkt maandelijks

Deze uitgave is gerealiseerd met redactionele medewerking van  
M. Bouvy, apotheker  
mevr. C.R.C. Huizinga-Arp, apotheker  
B. Klok, apotheker  
mevr. G. Meijvis, apothekersassistente  
K.L.L. Movig, ziekenhuisapotheker  
mevr. M. Verhulst, apotheker

NUMMER 12 - 16 OKTOBER 2002

## In hoeverre zijn de SSRI's schadelijk voor de ongeboren vrucht?

ANTWOORD VAN C.S. VAN DER HOOFT, ARTS. ADJUNCT-INSPECTEUR GENEESMIDDELENBEWAKING (IGZ/EUR), J.M. GARBIS (TIS), DR. J.L.M. PASSIER (LAREB) EN PROF. DR. B.H.CH. STRICKER (IGZ/EUR). SECTIE GENEESMIDDELENBEWAKING, INSPECTIE VOOR DE GEZONDHEIDSZORG (IGZ), DEN HAAG EN ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM (EUR). TERATOLOGIE INFORMATIE SERVICE (TIS), RIVM, BILTHOVEN. LANDELIJKE REGISTRATIE EN EVALUATIE BIJWERKINGEN (LAREB), 'S HERTOGENBOSCH.

'Selective serotonin reuptake inhibitors' (SSRI's) zijn antidepressiva, die de laatste 10 jaar in toenemende mate gebruikt worden als alternatief voor tricyclische antidepressiva. Over het algemeen veroorzaken SSRI's weinig bijwerkingen, maar sedatie, slapeloosheid, diarree, misselijkheid, hoofdpijn en seksuele stoornissen komen relatief frequent voor.

Omdat SSRI's regelmatig worden toegepast, komt het betrekkelijk vaak voor dat vrouwen in de vruchtbare periode deze antidepressiva gebruiken.

Ongeveer 10% van de zwangere vrouwen voldoet aan diagnostische criteria voor een depressie en vaak hebben zij hier geneesmiddelen voor nodig (1).

Ondanks het feit dat vrouwen regelmatig gebruik maken van SSRI's in hun vruchtbare periode en behandeling ook tijdens zwangerschap belangrijk kan zijn, zijn er nog onvoldoende gegevens over de mogelijke gevolgen van het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap voor het ongeboren kind. Deze gevolgen kunnen in drie categorieën verdeeld worden.

### Teratogene effecten

Er zijn geen aanwijzingen uit dierproeven dat SSRI's aangeboren afwijkingen kunnen veroorzaken.

Bij de mens zijn er verschillende studies gedaan naar het gebruik van SSRI's tijdens zwangerschap en hun mogelijke invloeden op de ongeboren vrucht. De meeste gegevens betreffen het 1e trimester; er is minder ervaring met langdurig gebruik tijdens de zwangerschap.

Fluoxetine is het meest frequent onderzocht. De uitkomst van ruim 1500 zwangerschappen is bekend (2-6). Er zijn geen duidelijke aanwijzingen gevonden voor een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen of andere zwangerschapscomplicaties. Alleen Chambers (2) vond een verhoogd voorkomen van drie of meer 'minor malformations' en perinatale complicaties bij baby's, die prenataal waren blootgesteld aan fluoxetine, maar nadere informatie over deze 'minor malformations' wordt niet gegeven. In deze studie wordt overigens geen rekening gehouden met depressie als mogelijk versturende variabele.

Over het gebruik van de andere SSRI's (citalopram, fluvoxamine, paroxetine en sertraline) is nog te weinig bekend om een uitspraak te doen over de veiligheid tijdens de zwangerschap. In de tot nu toe uitgevoerde studies (5-10) werden geen aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten.

De gegevens van de Teratologie Informatie Service (TIS) bevestigen dit. Om een idee te geven hoe groot de ervaring op dit moment is, is in de tabel voor de verschillende SSRI's het aantal zwangerschappen waarvan de afloop bekend is samengevat.

**Tabel**

	Literatuur-gegevens	Gegevens TIS (niet gepubliceerd)
citalopram	± 375 *	10
fluvoxamine	± 90	90
fluoxetine	> 1500	110
paroxetine	± 220	290
sertraline	± 200	20

\* aantal zwangerschappen waarvan de afloop bekend is.

Op basis van de tot nu toe verzamelde gegevens is er geen reden om een zwangerschap af te breken vanwege het gebruik van een SSRI in het eerste trimester.

#### Farmacologische effecten

De tweede vraag die aan de orde is, betreft de eventuele farmacologische effecten van SSRI's bij de foetus of pasgeborene.

Zoals de meeste geneesmiddelen, passeren ook SSRI's de placenta en komen in de circulatie van de foetus. Na langdurig gebruik van psychofarmaca tot aan de partus kunnen bij pasgeborenen onthoudingsverschijnselen optreden, waaronder prikkelbaarheid, tremoren, ademhalingsstoornissen, slecht drinken en hard huilen. Deze verschijnselen zijn ook bij SSRI's gemeld, zowel in de literatuur (11, 12) als via het follow-up formulier bij de Teratologie Informatie Service.

Tevens zijn incidenteel neonatale intracraniale bloedingen of hematomen gemeld bij gebruik van SSRI's door de moeder. Dit hangt mogelijk samen met de waarneming bij volwassenen dat SSRI's een verhoogde bloedingsneiging zouden veroorzaken.

#### Lange-termijneffecten

Ten derde de vraag over de lange-termijneffecten van in utero blootstelling aan SSRI's. Hier zijn nauwelijks gegevens over. In een paar kleinere studies werden geen negatieve effecten op IQ, taalontwikkeling en gedrag gezien bij kinderen - in leeftijd variërend van 16 maanden tot 8 jaar - die prenataal waren blootgesteld aan fluoxetine (13, 14).

Verdere studies zijn nodig om de lange termijn effecten van SSRI's op de neuropsychologische ontwikkeling van prenataal blootgestelde kinderen te onderzoeken.

De IGZ en Lareb hebben in de afgelopen tien jaar meerdere meldingen ontvangen van vermoede bijwerkingen van SSRI's gebruikt tijdens de zwangerschap. Uit deze meldingen komt geen eenduidig beeld naar voren. Behalve een geval van intracraniale bloeding en onthoudingsverschijnselen bij een pasgeborene kon in geen van de andere gevallen een causaal verband met het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap als waarschijnlijk worden beschouwd.

#### Conclusie

Samenvattend kan gesteld worden dat er weliswaar niet veel aanwijzingen zijn voor een teratogeen effect van SSRI's, maar dat het toch verstandig lijkt om patiënten met kinderwens die een SSRI gebruiken voor de zwangerschap over te zetten op een antidepressivum van eerste keuze. Op grond van de bestaande ervaring gaat op dit moment de voorkeur uit naar de tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld clomipramine of amitriptyline) of eventueel fluoxetine.

Bij alle antidepressiva dient men rekening te houden dat na langdurig gebruik tot aan de bevalling onthoudingsverschijnselen bij de pasgeborene kunnen optreden. Wanneer een patiënte die met een SSRI wordt behandeld onverhoopt zwanger blijkt, is er geen reden om de zwangerschap af te breken.

#### Referenties:

- 1 Baum AL, Misri S. Selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and lactation. *Harv Rev Psychiatry* 1996; 4: 117-25. [Review].
- 2 Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J of Med* 1996; 335: 1010-15.
- 3 Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL. Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 713-18.
- 4 Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine. *JAMA* 1993; 269: 2246-48.
- 5 Brunel P, Vial T, Roche I, et al. Suivi de 151 grossesses exposées à un traitement antidépresseur (IMAO exclus) au cours de l'organogénèse. *Thérapie* 1994; 49: 117-22.
- 6 McElhatton PR, Garbis HM, Elephant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collabora-