

November 2001

Neonatale intracraniële bloeding geassocieerd met gebruik van paroxetine tijdens de zwangerschap

Inleiding

Paroxetine is een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI), sinds 1991 geregistreerd voor *behandeling van depressie, obsessief compulsieve stoornissen, paniekstoornissen, sociale angststoornissen en sociale fobie*. Het metabolisme vindt gedeeltelijk plaats door cytochroom P450-2D6, de eliminatie halfwaardetijd is 17-22 uur. Uit humane studies is onvoldoende informatie beschikbaar om een uitspraak te kunnen doen over mogelijke risico's van paroxetine gebruik tijdens de zwangerschap. Het geven van borstvoeding wordt door de fabrikant ontraden omdat paroxetine (in kleine hoeveelheden) in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Meldingen

Een neonaat wordt thuis geboren zonder complicaties na een zwangerschaps-duur van 40 weken. De moeder gebruikte de laatste 5 jaar paroxetine in een dosering van 20 mg een maal daags. Dit gebruik werd gecontinueerd tijdens de zwangerschap. In de familieanamnese kwamen geen bijzonderheden voor. Er was met name geen sprake van bloedings- of stollingsstoornissen. De baby had een goede start, maar werd zeven uur post partum plotseling suf. Bij ziekenhuisopname liet een CT-scan een forse intracraniële intraventriculaire bloeding te zien, met een vergroting van de ventrikel, die drainage noodzakelijk maakte. Het jongetje werd opgenomen op de neonatale intensive care unit. Het kind kreeg apnoes, waarvoor intubatie noodzakelijk was en werd met verschillende anti-epileptica behandeld. Nader onderzoek bracht geen stollingsafwijkingen bij de neonaat aan het licht. Trombocytenaantal van moeder en kind, APTT, PTT en stollingsfactoren VIII, IX, XI en XIII waren normaal. Trombocytenaggregatie bij de moeder was normaal, bij het kind werd dit niet uitgevoerd. In afwezigheid van andere aannemelijke oorzaken, is uitgegaan van een associatie tussen de neonatale intracraniële bloeding en in utero blootstelling aan paroxetine. Een MRI liet geen vasculaire malformaties zien. Op de leeftijd van 7 weken werd het kind uit het ziekenhuis ontslagen. Er was sprake van ernstige neurologische schade.

Overige gegevens

Literatuur

In de literatuur werden geen meldingen gevonden van neonatale intracraniële bloedingen in associatie met paroxetine gebruik of andere SSRI's zoals fluvoxamine, sertraline, fluoxetine tijdens de zwangerschap. Wel zijn SSRI's in verband gebracht met een neonataal onttrekkingssyndroom bij neonaten die geen borstvoeding krijgen, als gevolg van het gebruik van een SSRI gedurende het laatste trimester van de zwangerschap[1-4]. Verschijnselen die hierbij kunnen optreden zijn tachypneu, problemen met de voeding, lethargie en schrikachtigheid. Opgemerkt dient te worden dat de in onze casus beschreven verschijnselen bij de neonaat mogelijk niet terug te voeren zijn op het onttrekken van het paroxetine, maar juist op residuele aanwezigheid van paroxetine ten gevolge van het gebruik door de moeder.

Databanken

In de Lareb databank is het optreden van een intracraniële bloeding alleen gemeld in samenhang met het gebruik van paroxetine. Bij de andere SSRI's werden soortgelijke meldingen niet ontvangen. Onderzoek in andere databanken zoals die van de WHO bleek niet mogelijk, omdat de wijze van coderen niet de mogelijkheid biedt een selectie te maken op het optreden van bloedings- of stollingsstoornissen bij een neonaat.

Mechanisme

Gezien het mogelijk optreden van onttrekkingsverschijnselen bij neonaten waarvan de moeder tijdens de zwangerschap paroxetine heeft gebruikt, laat zien dat paroxetine kennelijk in staat is om de placenta te passeren. In vergelijking met onttrekkingsverschijnselen bij volwassenen, kunnen deze bij neonaten relatief laat ontstaan, hetgeen mogelijk verband houdt met een nog onvoldoende rijpheid van de lever.

Uit de literatuur is bekend dat paroxetine in zeldzame gevallen (incidentie minder dan 0.1%) aanleiding kan geven tot milde verstoring van de hemostase. SSRI's verminderen de heropname van serotonine door trombocyten, met name in hiervoor gepredisponeerde patiënten met milde onderliggende stollingsafwijkingen. Symptomen die hierbij kunnen optreden zijn: blauwe plekken, bloedingen, verlengde bloedingstijd, verlengde prothrombinetijd[5]. Dit kan het onderliggende mechanisme zijn voor de waargenomen neonatale intracraniale bloeding.

Beschouwing en conclusie

Het gebruik van paroxetine door zwangere vrouwen laat in de zwangerschap is mogelijk niet zonder risico's. Het optreden van een intracraniale bloeding bij een neonaat wordt beschreven, welke wordt geassocieerd met het gebruik van paroxetine tijdens de zwangerschap.

Het is van cruciaal belang

dat zowel de behandelend arts van moeder en kind op de hoogte zijn van de mogelijke risico's voor de neonaat indien SSRI's gebruikt wordt tijdens de zwangerschap.

Referenties

1. Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001 Mar;90(3):288-91.
2. Nijhuis IJ, Kok-Van Rooij GW, Bosschaart AN. Withdrawal reactions of a premature neonate after maternal use of paroxetine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001 Jan;84(1):F77.
3. Stiskal JA, Kulin N, Koren G, Ho T, Ito S. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001 Mar;84(2):F134-5.
4. Dahl ML, Olhager E, Ahlner J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate. *Br J Psychiatry* 1997;171,391-2.
5. Berk M & Jacobson BF: Selective serotonin reuptake inhibitor-induced disturbances of haemostasis: mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1998; 10(6):441-446.

