

Concentraties van venlafaxine en *O*-desmethylvenlafaxine gedurende de zwangerschap

K.H.M. Larmen -Beld ^{a*}, P.G.J. ter Horst ^a,
J. Bosman ^b, E.L. van der Veen ^c, J.P. Smit ^d, J. Dijkstra ^e
en W. Hospes ^a

^a Afdeling klinische farmacie, Isala, Zwolle.

^b Afdeling klinische farmacie, Noorderboog, Meppel.

^c Student farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

^d Afdeling psychiatrie, Isala, Zwolle.

^e Afdeling gynaecologie en obstetrie, Isala, Zwolle.

* Correspondentie: k.h.m.beld@isala.nl.

Kernpunten

- Farmacokinetische veranderingen tijdens de zwangerschap hebben invloed op geneesmiddelconcentraties in het bloed.
- De metabole ratio *O*-desmethylvenlafaxine:venlafaxine stijgt gedurende de zwangerschap. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door inductie van het enzym CYP2D6.
- Monitoring van bloedconcentraties van venlafaxine en *O*-desmethylvenlafaxine wordt aanbevolen gedurende de zwangerschap om risico's te verkleinen.

Inleiding

Depressiviteit komt relatief vaak voor tijdens de zwangerschap. Een recent Nederlands onderzoek laat zien dat 16% van de vrouwen tijdens de zwangerschap milde depressieve symptomen ervaren en 12% ernstige symptomen [1]. Het niet behandelen van een depressie tijdens de zwangerschap brengt risico's met zich mee, zoals de kans op een recidief van de depressie bij de moeder, vroeggeboorte en laag geboortegewicht van het kind [2-4].

Venlafaxine behoort tot de groep niet-specifieke serotonineheropnameremmers. In een lage dosering (75-150 mg) remt het vooral de heropname van serotonine, bij doseringen > 150 mg/dag wordt ook deels de heropname van norepinefrine en dopamine geremd. Venlafaxine wordt via CYP2D6 gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet *O*-desmethylvenlafaxine (ODV) [5].

Tijdens de zwangerschap vinden verschillende farmacokinetische veranderingen plaats die van invloed kunnen zijn op geneesmiddelconcentraties in het bloed, zoals toename van het verdelingsvolume, verminderde eiwitbinding, toename in lever- en nierdoorbloeding en toename van metabolisme [6, 7]. Een toename van metabolisme zou kunnen worden veroorzaakt door een veranderende activiteit van CYP-enzymen.

Dit onderzoek had tot doel om te bepalen of het metabolisme van venlafaxine gedurende de zwangerschap veran-

ABSTRACT

Venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine concentrations during pregnancy

OBJECTIVE

To describe changes in metabolic ratios and concentrations of venlafaxine and its main metabolite *O*-desmethylvenlafaxine during and after pregnancy. Depression during pregnancy is common and includes risks for mother and child. Pharmacokinetics of venlafaxine may be changed during pregnancy.

DESIGN AND METHODS

Data from our study of compliance to antidepressants during pregnancy (the ADAP study) were used to investigate the course of venlafaxine and *O*-desmethylvenlafaxine concentrations during pregnancy and in the postpartum period.

RESULTS

We found that the venlafaxine concentration significantly changed during pregnancy when compared to the postpartum period ($P = 0.028$). The median concentration of venlafaxine in the first trimester was 99% (range 54-292%), in the second trimester 100% (46-264%) and in the third trimester 86% (15-100%). We did not find differences in *O*-desmethylvenlafaxine concentrations in the different trimesters of pregnancy compared to the postpartum period. Also the ratio *O*-desmethylvenlafaxine:venlafaxine increased significantly from 77% (33-142%) in the first trimester to 197% (83-428%) in the third trimester compared to the postpartum period ($P = 0.004$). Three out of seven patients had concentrations below the therapeutic reference range (100-400 µg/L) in any period of pregnancy, while no-one had subtherapeutic concentrations in the postpartum period.

CONCLUSION

During pregnancy venlafaxine concentrations decreased and the metabolic ratio *O*-desmethylvenlafaxine:venlafaxine increased. Pregnant women using venlafaxine are at risk of subtherapeutic concentrations, therefore routine monitoring of venlafaxine and *O*-desmethylvenlafaxine concentrations is recommended during pregnancy.

Larmen -Beld KHM, ter Horst PGJ, Bosman J, van der Veen EL, Smit JP, Dijkstra J, Hospes W. Concentraties van venlafaxine en *O*-desmethylvenlafaxine gedurende de zwangerschap. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1423.

dert. Daartoe is de metabole ratio (MR) van venlafaxine en de metaboliet ODV berekend.

Methoden

In dit onderzoek is gebruikgemaakt van de gegevens van de ADAP-studie (NL 27726.075.09), een observationeel onderzoek naar de therapietrouw aan antidepressiva in de zwangerschap, waarbij verschillende methoden zijn getest om de therapietrouw vast te stellen [8].

Inclusiecriteria waren leeftijd ouder dan 18 jaar, getekend *informed consent* en de verwachting dat de zwangere vrouw het voorgeschreven antidepressivum, in dit geval venlafaxine, gedurende de gehele onderzoeksperiode zou blijven gebruiken. Daarnaast moest de therapietrouw, gemeten met het Medication Event Monitoring System (MEMS), groter zijn dan 80% [9]. Vrouwen die niet in staat werden geacht het studieprotocol te volgen, werden geëxcludeerd. Overige exclusiecriteria waren gebruik van andere antidepressiva, antipsychotica of geneesmiddelen die het metabolisme van venlafaxine kunnen beïnvloeden. Ook vrouwen die meer dan 450 mg venlafaxine per dag gebruikten werden geëxcludeerd, omdat venlafaxine en ODV boven 450 mg/dag geen lineaire farmacokinetiek vertonen [10].

De therapeutische referentiewaarde voor venlafaxine is 100–400 µg/L voor de somspiegel van venlafaxine + ODV [11].

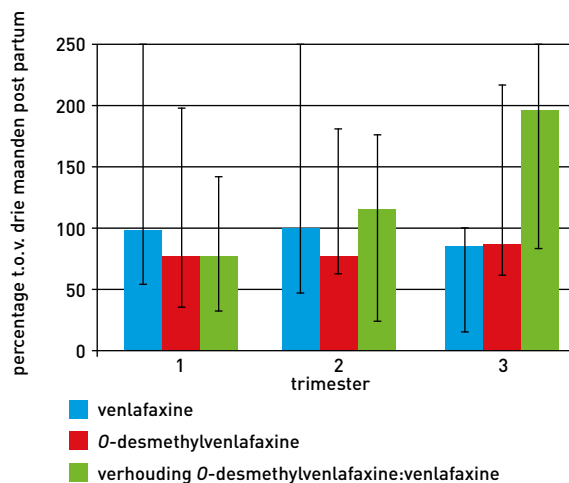
Aan het einde van elk trimester van de zwangerschap (week 0–13 = eerste trimester, week 14–27 = tweede trimester, > 28 weken = derde trimester) en drie maanden na de bevalling zijn bloedmonsters afgenomen en dalspiegels geanalyseerd met behulp van een, in de ziekenhuisapotheek, gevalideerde HPLC-methode met UV-detectie. De MR is berekend als de verhouding ODV:venlafaxine. Voor concentraties beneden de *lower limit of quantification* (LLOQ) is de waarde 25 µg/L (LLOQ/2) genomen [12, 13]. Omdat de doseringen van venlafaxine mogelijk wijzigen gedurende de zwangerschap, zijn de gemeten concentraties gecorrigeerd voor de dagdosering. Zowel de gecorrigeerde concentraties als de MR zijn uitgedrukt als percentage van de waarde die drie maanden post partum werd verkregen. De waarde drie maanden post partum wordt beschouwd als een goede reflectie van de situatie vóór de zwangerschap en wordt in de literatuur algemeen toegepast bij dit type onderzoek [14–17].

Statistische analyses werden uitgevoerd met PASW statistics 18 (release 18.0.1; SPSS, Chicago, Verenigde Staten). De Friedman-toets (niet-parametrisch, herhaalde metingen) is gebruikt om de MR's en de concentraties van venlafaxine en ODV in de verschillende trimesters te vergelijken, waarbij $P < 0,05$ als significant verschillend werd beschouwd.

Resultaten

Van de 10 vrouwen die venlafaxine gebruikten zijn er 7 geïncludeerd; van 2 vrouwen waren geen bloedspiegelwaarden beschikbaar en van 1 vrouw was geen spiegel post partum beschikbaar.

Figuur 1 Plasmaconcentraties venlafaxine, *O*-desmethylvenlafaxine en hun verhouding als percentages van de waarden drie maanden post partum



Waarden zijn weergegeven als mediaan met de bijbehorende spreiding.

De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 30 (standaarddeviatie 4) jaar. Geen van de vrouwen rookte, gebruikte comedicaatie of alcohol. De mediane dagdosering op het moment van inclusie was 150 mg (spreiding 37,5–225 mg). Volgens het MEMS hebben de vrouwen 86% van alle doses in overeenstemming met het innameschema ingenomen.

Wanneer de MR's van de verschillende trimesters ten opzichte van de situatie drie maanden post partum (als surrogaat voor de uitgangssituatie) met elkaar worden vergeleken, is er sprake van een significante stijging ($P = 0,004$). Zo is de mediane MR in het eerste trimester 77% (spreiding 33–142%) ten opzichte van de uitgangssituatie, in het tweede trimester 116% (spreiding 24–177%) en in het derde trimester 197% (spreiding 83–428%) (figuur 1).

Wanneer de concentraties van venlafaxine in de verschillende trimesters worden vergeleken met de uitgangssituatie, is er sprake van een significante daling ($P = 0,028$). In het eerste trimester was de mediane concentratie van venlafaxine 99% (spreiding 54–292%), in het tweede trimester 100% (spreiding 46–264%) en in het derde trimester 86% (spreiding 15–100%).

Er zijn geen significante verschillen gevonden in de concentraties ODV tussen de verschillende trimesters en de uitgangssituatie ($P = 0,565$).

In het eerste trimester hadden drie vrouwen (43%) een somspiegel beneden het referentiegebied, in het tweede trimester 1 (14%) en in het derde trimester 2 vrouwen (29%). Drie maanden na de bevalling heeft geen enkele vrouw een somspiegel beneden het referentiegebied (tabel 1).

Tabel 1 Plasmaconcentraties (µg/L) van venlafaxine (V), *O*-desmethylvenlafaxine (ODV) en hun verhouding in de verschillende trimesters van de zwangerschap en drie maanden post partum

Patiënt	Dosis (mg)	Eerste trimester			Tweede trimester			Derde trimester			Post partum		
		V	ODV	ODV:V	V	ODV	ODV:V	V	ODV	ODV:V	V	ODV	ODV:V
A	75	25*†	70*	2,8	66	76	1,15	25†	100	4	25†	120	4,8
B	150	91	110	1,21	61	100	1,64	25†	80	3,2	92	130	1,41
C	37,5‡	57*	25*†	0,44	79	67	0,85	25*†	61*	2,44	170	97	0,57
D	37,5§	25*†	25*†	1	25*†	51*	2,04	25*†	74*	2,96	87	210	2,41
E	150	73	220	3,01	25†	190	7,6	25†	200	8	25†	230	9,2
F	225	450	690	1,53	270	630	2,33	190	630	3,32	220	290	1,32
G	150	65	200	3,08	120	350	2,92	61	260	4,26	120	260	2,17
Mediaan		65	110	1,5	66	100	2	25	100	3,3	92	210	2,2

* Somspiegel beneden het referentiegebied van 100-400 µg/L.

† Concentratie beneden de *lower limit of quantification* (LLOQ); waarden zijn weergegeven als LLOQ/2 = 25 µg/L.

‡ Dosis is verhoogd van 37,5 mg naar 75 mg vóór de meting van de spiegel in het tweede trimester.

§ Dosis is verhoogd van 37,5 mg naar 75 mg en vervolgens naar 112,5 mg vóór de meting van de spiegel drie maanden post partum.

|| Dosis is verlaagd van 225 mg naar 187,5 mg vóór de meting van de spiegel drie maanden post partum.

Beschouwing

In dit onderzoek is een significante daling gevonden in de venlafaxineconcentratie en een significante toename van de ratio ODV:venlafaxine gedurende de zwangerschap in vergelijking tot de periode drie maanden post partum (respectievelijk $P = 0,028$ en $P = 0,004$).

Deze resultaten komen overeen met eerder gepubliceerde studies, waarin andere middelen zijn onderzocht die ook door CYP2D6 worden gemetaboliseerd [14-16].

Heikkinen e.a. hebben onderzoek gedaan naar de MR bij het metabolisme van citalopram. Citalopram wordt eerst omgezet naar desmethylcitalopram (door CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4) en vervolgens naar didesmethylcitalopram (door CYP2D6). De MR didesmethylcitalopram: desmethylcitalopram was 54% hoger in de laatste weken van de zwangerschap dan twee maanden post partum [15].

Eenzelfde resultaat werd gevonden voor de MR norfluoxetine:fluoxetine, waar het metabolisme ook via CYP2D6 plaatsvindt. Hier werd gedurende de zwangerschap een 2,4 maal zo hoge ratio gevonden als twee maanden post partum. Beide studies laten een toename in het metabolisme zien gedurende de zwangerschap [14, 15].

Er is ook een casus ($n = 1$) beschreven waarin de concentratie van venlafaxine daalt gedurende de zwangerschap [18]. In dit *case report* is echter maar één patiënt beschreven bij wie gedurende de drie trimesters en post partum één spiegel is gemeten. Op basis van deze waarde is voor elk trimester een AUC berekend welke wordt vergeleken met de waarde post partum.

Daarnaast hebben Tracy e.a. onderzoek gedaan naar de omzetting van dextromethorfan naar dextrorfan als marker voor de CYP2D6-activiteit gedurende de zwangerschap. Zij vonden gedurende de gehele zwangerschap een stijging

van CYP2D6-activiteit in vergelijking met de periode post partum, waarbij de grootste activiteit werd gevonden in het derde trimester (toename bijna 50%) [17].

Bovenstaande studies geven de onderzoeken weer die zijn uitgevoerd naar de toename van het metabolisme met als mogelijke verklaring een inductie van CYP2D6 gedurende de zwangerschap. Dit komt overeen met de door ons gevonden resultaten, waarbij gedurende de zwangerschap een daling is te zien in de concentratie venlafaxine, een kleine stijging in de concentratie ODV in het derde trimester en een stijging van de MR ten opzichte van drie maanden post partum. Indien bij de resultaten wordt gekeken naar gemiddelde waarden, worden bovengenoemde verschillen groter. Vanwege de gehanteerde statistische toets, gecombineerd met het relatief kleine aantal patiënten dat kon worden geïnccludeerd, waardoor niet zonder meer kan worden uitgegaan van een normale verdeling, is echter gekozen voor de mediaan.

Wel moeten de resultaten met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, ten eerste wegens het kleine aantal patiënten in deze studie, maar ook omdat bij een aantal patiënten een waarde beneden de bepalingsgrens is gemeten (23%). Om deze patiënten toch mee te kunnen nemen in de analyse is hiervoor een standaardwaarde ingevuld, waardoor de MR zowel te hoog als te laag kan zijn berekend.

Venlafaxine kent een grote inter- en intra-individuele variatie in plasmaconcentraties. De interindividuele verschillen kunnen worden veroorzaakt door genetische polymorfismen. In deze studie zijn echter geen farmacogenetische profielen bepaald, zodat hier geen uitspraak over kan worden gedaan. Op basis van de MR kan wel een voorspelling worden gedaan over het farmacogenetische profiel. Alle patiënten hadden een MR tussen 1 en 10, waardoor zij

worden geclassificeerd als *extensive metabolisers* [19]. Ververs e.a. vonden bij *extensive metabolisers* een daling van de concentratie paroxetine, met als verklaring mogelijke inductie van CYP2D6 door toegenomen concentraties van nog onbekende endogene substraten [20].

De daling van de venlafaxineconcentratie kan ook verklaard worden door een verminderde biologische beschikbaarheid of een toegenomen verdelingsvolume. De concentratie ODV blijft echter onveranderd, zodat dit onwaarschijnlijk wordt geacht. Daarnaast kan een verandering in MR worden veroorzaakt door verandering van orgaanactiviteit, door therapie-ontrouw, door interacties en door fouten bij de bloedafname. De laatstgenoemde drie opties zijn ondervangen in de methodiek van het onderzoek en kunnen niet van invloed zijn. Wel zou een verandering van orgaanactiviteit, door bijvoorbeeld een toename in de leverdoorbloeding, bij gelijkblijvende activiteit van CYP2D6 kunnen resulteren in een toename van het metabolisme.

De somspiegel van venlafaxine en ODV is bepalend voor het therapeutische effect. In deze studie vonden we bij 3 van de 7 vrouwen een somspiegel beneden het referentiegebied. Spiegels beneden het referentiegebied vergroten de kans op therapiefalen, wat een risico voor zowel de vrouw als het ongeboren kind met zich meebrengt [2-4].

Conclusie

De concentratie venlafaxine daalt significant gedurende de zwangerschap en daarnaast neemt de MR ODV:venlafaxine ten opzichte van de periode drie maanden post partum significant toe gedurende de zwangerschap. Om subtherapeutische spiegels, met de mogelijke negatieve gevolgen, te voorkomen dienen de plasmaconcentraties van venlafaxine en ODV gedurende de zwangerschap routinematig gecontroleerd te worden.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van K.H.M. Larmen  -Beld. Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- van Dijk AE, van Eijsden M, Stronks K, Gemke RJ, Vrijkotte TG. Maternal depressive symptoms, serum folate status, and pregnancy outcome: results of the Amsterdam Born Children and their Development study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 dec;203(6):563.e1-7.
- Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun*. 2005 jul;19(4):296-308.
- Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation: practical recommendations. *CNS Drugs*. 2006;20(3):187-98.
- Boyd RC, Zayas LH, McKee MD. Mother-infant interaction, life events and prenatal and postpartum depressive symptoms among urban minority women in primary care. *Matern Child Health J*. 2006 mrt;10(2):139-48.
- Venlafaxine. In: KNMP Kennisbank. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. <http://kennisbank.knmp.nl/index.asp?MS2483>. Geraadpleegd 2013 sep 3.
- Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):989-1008.
- Loebstein R, Koren G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2002 feb;24(1):15-22.
- Bosman J, ter Horst PG, Smit JP, et al. Adherence of antidepressants during pregnancy: MEMS compared with three other methods. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014 apr;4(2):61-9.
- Brook OH, van Hout HP, Stalman WA, de Haan M. Nontricyclic antidepressants: predictors of nonadherence. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 dec;26(6):643-7.
- Samenvatting van de productkenmerken Efexor. Capelle aan den IJssel: Pfizer; 2013 aug 23. <http://db.cbq-meb.nl/IB-teksten/h20862.pdf>. Geraadpleegd 2014 apr 4.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011 sep;44(6):195-235.
- Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2001 okt;28(5):481-504.
- Ahn JE, Karlsson MO, Dunne A, Ludden TM. Likelihood based approaches to handling data below the quantification limit using NONMEM VI. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2008 aug;35(4):401-21.
- Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, Laine K. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 apr;73(4):330-7.
- Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 aug;72(2):184-91.
- Feghali MN, Mattison DR. Clinical therapeutics in pregnancy. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:783528.
- Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN; National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 feb;192(2):633-9.
- Klier CM, Mossaheb N, Saria A, Schloegelhofer M, Zernig G. Pharmacokinetics and elimination of quetiapine, venlafaxine, and trazodone during pregnancy and postpartum. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 dec;27(6):720-2.
- Venlafaxine. In: Commissie Analyse & Toxicologie. Therapeutic Drug Monitoring. Den Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. www.vumc.nl/afdelingen-themas/30927/356161/6782244/Venlafaxine.pdf. Geraadpleegd 2014 apr 4.
- Ververs FF, Voorbij HA, Zwarts P, et al. Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(10):677-83.