



Landelijk Kenniscentrum
Psychiatrie en Zwangerschap

Fysiologische veranderingen tijdens en na de zwangerschap: *de invloed op psychofarmaca*



Maisa Sjak Shie

ziekenhuisapotheker

31 maart 2011, voorjaarscongres NvVP Amsterdam

Belangenverstrengeling

Geen

Inhoud

- Inleiding: risico's van psychofarmaca en drugsgebruik tijdens de zwangerschap
- Casus
- Fysiologische veranderingen tijdens en na de zwangerschap
- Samenvatting



Waarom aandacht hiervoor: risico's van psychofarmaca en drugsgebruik tijdens de zwangerschap

- Prevalentiecijfers over aangeboren afwijkingen lopen uiteen (Buitendijk 2009 3.75%). Aandeel van geneesmiddelen klein
- Neurale buisdefect bij valproïnezuur (1-2% tot ruim 9% afhankelijk van de blootstelling/spiegel). Carbamazepine (0.5-1%)
- Ebstein-anomalie bij lithiumgebruik (0.1-0.2%)
- Hartafwijkingen, met name septumdefecten bij SSRI's
- Necrotiserende enterocolitis bij cocaine
- Foetaal alcohol syndroom bij alcohol

Waarom aandacht hiervoor: risico's “drugs” gebruik tijdens de zwangerschap

- Verminderde functie van de placenta en remming van groei en ontwikkeling van de foetus
 - Cocaine, nicotine en cannabis hebben een negatieve invloed op het aminozuurtransport in de placenta
 - Alcohol remt daarnaast ook het transport van bepaalde essentiële vetten via de placenta
- Daarnaast kan roken invloed hebben op de bloostelling aan bepaalde psychofarmaca (TCA's, haloperidol). Stoppen met roken verdient altijd de voorkeur maar begeleid

Waarom aandacht hiervoor: risico's van psychofarmaca tijdens de zwangerschap

- Neonatale onthoudingsverschijnselen:
 - Antidepressiva met name met een korte halfwaardetijd
 - Prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, onregelmatige ademhaling, slecht drinken, hard huilen en soms ook urineretentie en obstipatie
 - Benzodiazepinen bij langdurig gebruik tot aan de partus
 - Prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, onregelmatige ademhaling, braken, convulsies en hard huilen
 - Antipsychotica bij toepassing in het laatste trimester tot aan de partus
 - o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, onregelmatige ademhaling, slecht drinken en hard huilen

Waarom aandacht hiervoor: risico's van psychofarmaca tijdens de zwangerschap

- Neonatale toxiciteit het “ floppy-infantsyndroom” :
 - Bij benzodiazepinen
 - Hypotonie, lethargie, verstoorde temperatuursregulatie en slecht drinken
 - Bij lithium gebruik en antidepressiva
 - Hypotonie, hypothermie, ademhalingsdepressie, cyanose, aritmieën en verminderde zuigreflex

Waarom aandacht hiervoor: risico's van psychofarmaca tijdens de zwangerschap

- Neonatale toxiciteit bij borstvoeding:
 - Lithium en borstvoeding (met name bij ziek worden van kindje bv met uitdroging en koorts, koorts en uitdroging bij moeder, comedatie met diuretica gebruik bij moeder, hoge spiegels bij de moeder door andere oorzaak)
 - Cave schildklierfunctie
 - Gebruik tijdens borstvoeding wordt ontraden

Waarom aandacht hiervoor: risico's van psychofarmaca tijdens de zwangerschap

- Maternale verminderde of toegenomen blootstelling aan psychofarmaca door
 - fysiologische verandering die invloed hebben op de
 - verdeling,
 - klaring
 - of vrije fractie van psychofarmaca
 - en hierdoor risico op decompensatie van psychische klachten of ongewenste bijwerkingen



Casus

- Een 29 jarige vrouw bevalt van een gezond jongetje. Tijdens de zwangerschap rookte zij 8-10 sigaretten per dag en slikte 75 mg venlafaxine ivm depressie. Verder geen bijzonderheden.
- Neonaat: 41 weken, 4304 gram, Apgar score 9 vlak na de bevalling en 10 na 5 min. Verder geen bijzonderheden.
- 18 uur na de geboorte wordt het kind tachypnoisch en wil niet drinken. Het kind wordt opgenomen op de ICU neonatologie van een groot opleidingsziekenhuis.
- Klinisch beloop:
 - 18 uur na geboorte: CRP 36 mg/L ↑ , Hb 14.6 mmol/L, cappilaire Ht 0.65 L/L ↑ , glucose normaal, longfoto geen afwijkingen, venlafaxine en desmethylfenlafaxine niet aantoonbaar, Finneganscore 6 ↑ (milde onttrekking). Infectie kon niet worden uitgesloten: bloedkweek werd afgenomen en er werd met antibiotica gestart,
 - 74 uur na geboorte: hypertonie van de ledematen en romp voor ca 3 minuten, extreme agitatie, onrust en tachypnoe, zweten en een Finneganscore van 12-16 ↑ (ernstige onttrekking). Na 140 mmol/L, CRP 13 mg/L, K 5.3mmol/L, Ca 2.49 mmol/L en Mg 0.67 mmol/L . Neurologisch onderzoek en echo van het brein geen afwijkingen.
 - DD: hyperviscositeit, hypoglycaemie, infectie, CVA, electrolytstoornissen en onttrekking.
 - EEG passend bij neonaat 41 weken met als enige afwijking activiteit duidend op eleptogene activiteit.

Deze score wordt per 4 uur opgemaakt, telkens na een voedingsmoment.
Behandeling is aangewezen wanneer het gemiddelde van 3 opeenvolgende scores > 8 is.

Datum:

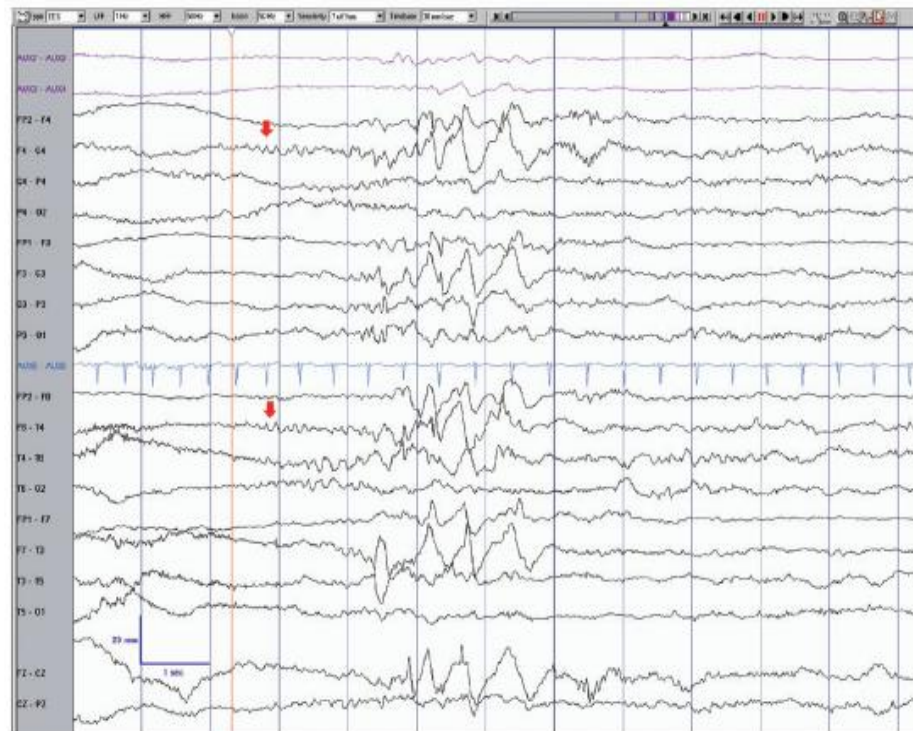


Figure 1
The patient's EEG: 10 s; sensitivity 100 $\mu\text{V cm}^{-1}$

Systeem	Symptomen	Score	V	L	N	Commentaar
Centraal	Frequente schrilte schrei	2				
	Continue schrilte schrei	5				
zenuw-	Slaapduur na voeding < 1u	3				
	Slaapduur na voeding < 2u	2				
	Slaapduur na voeding < 3u	1				
stelsel	Milde uitgeloste tremor	1				
	Matige-ernstige uitgeloste tremor	2				
problemen	Milde tremor in rust	3				
	Matige-ernstige tremor in rust	4				
	Verhoogde spiertonus	2				
	Schokkende trillingen	3				
	Veralgemeende atypen	5				
Metabole						
	Zweten	1				
Vaso-	Koorts (37,5 – 38,4°C)	1				
	Koorts (> 38,4°C)	2				
motore/	Frequent geuwen (> 3 – 4x / interval)	1				
	Respira-					
	Verstopte neus	1				
toire	Niesbuien (> 3 – 4x / interval)	1				
	problemen					
	Neusvleugelen	2				
	Ademhalingsritme > 60 / min.	1				
	Ademhalingsritme > 60 / min. met tirage	2				
	Geloomde huidkleur	1				
Gastro-						
	Overdrenen zuigen	1				
intestinale						
	Slecht drinken	2				
moeilijk-						
	Regurgiteren	2				
	Proximal braken	3				
haden						
	Ongebonden ontlasting	2				
	Waterige ontlasting	3				
TOTALE SCORE						
Gemiddelde laatste 3 scores						

Versie september 2009

Casus

- Werkdiagnose: venlafaxine onttrekking.
- Behandeling: fenobartbital 5mg/kg/dag
- De symptomen verdwenen, fenobartbital werd afgebouwd en na 11 dagen werd het kind in gezonde conditie ontslagen



Farmacokinetiek, farmacodynamiek en farmacogenetica bij zwangerschap

Concentratie psychofarmaca en eventuele actieve metabolieten bij moeder en foetes wordt in het Algemeen beïnvloed door:

- therapietrouw
- absorptie, verdeling, eventueel metabolisme en eliminatie bij de moeder
- passage via of blokkade door de placenta
- distributie, eventueel metabolisme en eliminatie bij embryo/foetus

Farmacokinetische veranderingen in fluoxetine blootstelling tijdens de zwangerschap

Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation

Background: The aim of this prospective clinical trial was to investigate the pharmacokinetics of fluoxetine and its active metabolite, norfluoxetine, during pregnancy, delivery, and lactation in mothers and their infants.

Methods: Eleven mothers taking fluoxetine and their infants were enrolled in the study. A control group of 10 women who were not taking psychotropic medication were prospectively matched for confounding obstetric characteristics at the time of delivery. Trough plasma samples and breast milk samples were collected from mother-infant pairs during pregnancy, at delivery, and up to 2 months after delivery in the fluoxetine group. The pregnancy outcome was recorded, and the growth and neurologic development of the children were followed up to the age of 1 year in both study groups.

Results: The fluoxetine dose from 20 mg to 40 mg once daily resulted in relatively low trough fluoxetine-norfluoxetine concentrations during pregnancy (range, 317-850 nmol/L). The mean norfluoxetine/fluoxetine metabolic ratio was 2.4-fold higher during late pregnancy than at 2 months after delivery ($P = .0072$). At delivery, the infant plasma fluoxetine and norfluoxetine concentrations were 65% and 72%, respectively, of those found in mothers. The mean estimated infant exposures from breast milk to fluoxetine-norfluoxetine were 2.4% and 3.8% of the maternal weight-adjusted daily dose at age 2 weeks and age 2 months, respectively. The pregnancy outcome, as well as the growth and neurologic development of all infants up to 1 year of age, was normal.

Conclusion: Common clinical doses of fluoxetine resulted in relatively low concentrations of fluoxetine during pregnancy, which can be explained at least partly by increased demethylation of fluoxetine by cytochrome P450 (CYP) 2D6. This might indicate that these low blood levels could lead to therapeutic failure, and clinicians should be alert to this possibility so that depression in pregnancy is not undertreated. (Clin Pharmacol Ther 2003;73:330-7.)

Tuija Heikkinen, MD, Ulla Ekblad, Pertti Palo, and Kari Laine *Turku, Finland*

Methode

- N = 11 fluoxetine (5 MDD en 6 PD) , n=10 matched pairs geen fluoxetine
- Bloedspiegels bij de moeder: week 36-37, dag 2-4 post partum, 14 dagen post partum en 2 maanden post partum
- Bloedspiegels bij kind: 2 en 4 dagen, 2 weken en 2 maanden post partum.
- Ontwikkeling van de motoriek, spraakontwikkeling, sociale ontwikkeling zijn na 12 maanden geclassificeerd als normaal of abnormaal aan de hand van de “Gesell development schedules”?

Farmacokinetische veranderingen tijdens de zwangerschap

Table II. Steady-state plasma and milk concentrations of fluoxetine and norfluoxetine during pregnancy, at delivery, and after delivery after maternal intake of 20 to 40 mg of fluoxetine once daily

<i>Concentration</i>	<i>Fluoxetine</i>	<i>Norfluoxetine</i>	<i>Active moiety (fluoxetine plus norfluoxetine)</i>	<i>DDD-corrected active moiety (fluoxetine plus norfluoxetine)</i>
Maternal plasma concentration (nmol/L)				
Pregnancy (36-37 wk)	152 ± 107	364 ± 73	516 ± 180	480 ± 115
Delivery	184 ± 121	310 ± 102	494 ± 223	421 ± 108
2 d	154 ± 109	274 ± 85	428 ± 194	383 ± 89
4 d	183 ± 122	281 ± 87	464 ± 197	413 ± 116
2 wk	338 ± 166*	365 ± 109	703 ± 275	627 ± 187
2 mo	388 ± 190*	310 ± 161	770 ± 287*	705 ± 222*
Infant plasma concentration (nmol/L)				
Delivery	112 ± 75	209 ± 79	322 ± 154	278 ± 85
2 d	119 ± 104	215 ± 69	334 ± 173	303 ± 139
4 d	71 ± 52	169 ± 50	239 ± 102	219 ± 91
2 wk	(24 ± 38)†	140 ± 86	164 ± 123	155 ± 125
2 mo	ND ±	20 ± 12	22 ± 14	22 ± 14
Milk concentration (nmol/L)				
4 d	159 ± 117	143 ± 113	340 ± 256	296 ± 201
2 wk	183 ± 113	86 ± 59	269 ± 172	244 ± 140
2 mo	193 ± 87	92 ± 34	385 ± 112	285 ± 112

Data are mean ± SD. Note that concentrations at delivery are nontrough values. Fluoxetine plus norfluoxetine concentration data are given also as corrected to correspond with the DDD of 20 mg of fluoxetine.

DDD, Defined daily dose; ND, not detected (<10 nmol/L).

* $P < .05$, versus pregnancy.

†Only 2 infants had a detectable concentration.

Farmacokinetische veranderingen tijdens de zwangerschap

Resultaten en conclusie onderzoekers:

Apgar score (gemiddeld 8), geboortegewicht en gewicht na 12 maanden was gelijk in beide groepen

In het laatste trimester was de blootstelling aan fluoxetine en norfluoxetine significant lager dan 2 maanden post partum.

Postpartum waren hoge concentraties fluoxetine/norfluoxetine (ca 72% dat vd moeder) aantoonbaar bij de neonat die in de loop van 2 maanden afnamen.

Borstvoeding resulteerde in een lage (ca 2-3% vd moederdosis) blootstelling aan fluoxetine/norfluoxetine en lage serumconcentraties bij het kind.

Tijdens de zwangerschap neemt de blootstelling af aan fluoxetine en norfluoxetine en dit kan resulteren in therapiefalen

Fluoxetine

**CYP2D6 activiteit
neemt toe**

CYP2C9

norfluoxetine

o.a. glucuronidering

diverse inactieve metabolieten

Fysiologische veranderingen tijdens en na de zwangerschap: *invloed op farmacokinetiek in het algemeen*

Physiologic changes during pregnancy: effects on drug disposition^{50,90-95}

Parameter	Consequences
↑ Total body water, extracellular fluid	Altered drug distribution
↑ Fat stores	↓ Elimination of lipid soluble drugs
↑ Cardiac output	↑ Hepatic blood flow leading to ↑ elimination
↑ Renal blood flow and glomerular flow rate	↑ Renal clearance of unchanged drug
Altered CYP activity	Altered systemic absorption and/or hepatic elimination
↓ Maternal albumin	Altered free fraction; increased availability of drug for hepatic extraction
↓ α 1-acid glycoprotein in fetus relative to maternal serum	Altered free fraction between mother and fetus

CYP = cytochrome P450.

Pennell. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. Neurology. 2003

Fysiologische veranderingen tijdens en na de zwangerschap: *invloed op farmacokinetiek in het algemeen*

Farmacokinetische veranderingen bij de moeder	
Absorptie	
pH in de maag	↑
Maagdarmmotiliteit	↓
Distributie	
Plasma volume	↑
Lichaamswater	↑
Plasma eiwitten	↓
Vet verdeling	↑
Metabolisme	
Hepatische activiteit	↓↑
Activiteit CYP2D6, CYP2C9 en CYP3A4	↑
Activiteit UGT1A1, UGT1A4 en UGT2B7	↑
Activiteit CYP1A2 en CYP2C19	↓
Excretie	
Glomerulaire filtratie	↑



Fysiologische veranderingen tijdens en na de zwangerschap: *invloed op farmacokinetiek in het algemeen*

- Niet aannemelijk dat pH van invloed is
- Bij hyperemesis kan extra gift nodig zijn (bij binnen 30 min na inname gebraakt)
- Circulerend volume neemt toe, albumineconcentratie rond 2^e trimester tot 70-80% af (vrije fractie)
- Renale klaring neemt toe (lithium)
- CYP2D6 activiteit neemt toe tot 50% in het 3^e trimester: (fluoxetine, TCA's, paroxetine, venlafaxine)

Caffeïne



Lithium



CYP1A2 activiteit
neemt af

plasmavolume,
verdelingsvolume
en renale klaring
nemen toe

inactieve metabolieten



2 hydroxyClomi en 6 hydroxyClomi (inactief)

glucuronidering

inactieve metabolieten

CYP2D6 ↑ ↑

CYP2C19 ↓ ↓

Clomipramine

serotonerg

CYP3A4 ↑ ↑

CYP1A2 ↓ ↓

Desmethylclomipramine

noradrenerg

CYP2D6 ↑ ↑

8 hydroxydesmethylclomipramine (inactief)

glucuronidering

inactieve metabolieten

Weet u het nog? Netto effect voorspelbaar?
Nee, nl afhankelijk van teveel factoren:
stemming en spiegels meten 1^e, 2^e, 3^e trimester
en post partum

Stemmingsstabilisatoren

Alterations of AED clearance and/or concentrations during pregnancy

AED	Reported increases in clearance	Reported decreases in total concentrations	Reported decreases in free concentrations	References
PHT	20–100%	55–61%	18–31%	31,37,46,52,57–59,96
CBZ	0–20%	0–42%	0–28%	31,38,46,52,53,55,56,59,63
PB	—	55%	50%	52,53
PRM	—	55%	—	30,38,51,55,66,67
Derived PB	—	70%	—	30,38,51,55,66,67
VPA	35–183%	50%	29% ^a	30,38,53,68
ESX	—	Inconsistent decreases	—	56,69

^aFree concentrations of VPA may actually increase by 25% by delivery but can still be 29% lower than baseline earlier in pregnancy.

AED = antiepileptic drug; PHT = phenytoin; CBZ = carbamazepine; PB = phenobarbital; PRM = primidone; VPA = valproic acid; ESX = ethosuximide.

Stemmingsstabilisatoren

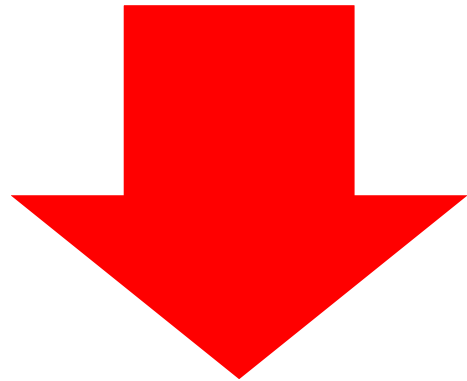
Alterations of AED clearance and/or concentrations during pregnancy

AED	Reported increases in clearance	Reported decreases in total concentrations	Reported decreases in free concentrations	References
Carbamazepine	0-20%↑	0-42%↓	0-28%↓	21, 29, 46, 50, 52, 55, 56, 59, 62
Lamotrigine	77%↑	40%↓		
Lithium	↑	↓		
Valproinezuur	35-183%↑	50%↓	29%↓	

Tijdens de zwangerschap verandert de vrije valproinezuurconcentratie door toegenomen verdelingsvolume, afgenomen concentratie serumalbumines, toegenomen hepatische doorbloeding en klaring. Gezien de nauwe therapeutische breedte van valproinezuur is meten van de vrije fractie van belang tijdens en ná de zwangerschap.



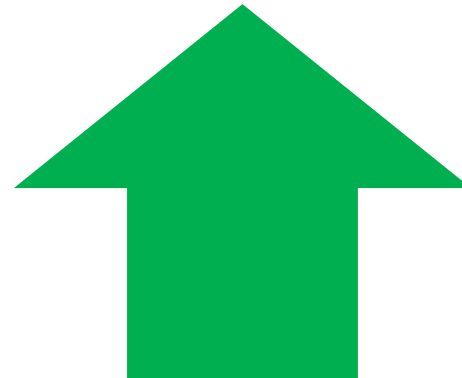
Het blijft een afweging van de



Risico's



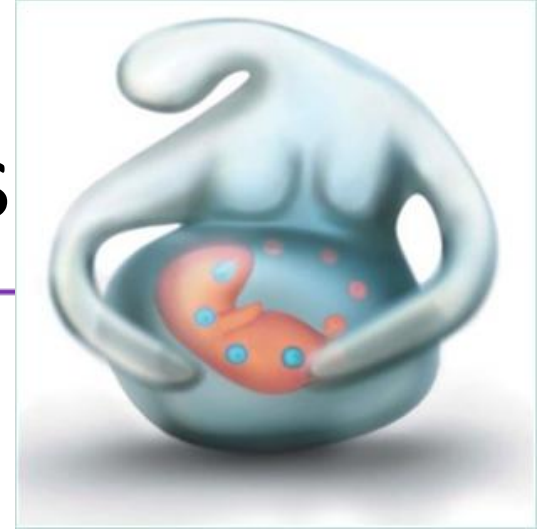
voordelen



Samenvatting

- Blootstelling aan psychofarmaca resulteert in de meeste gevallen in significante blootstelling van het embryo en de foetus. De klinische importantie hiervan op de korte of langere termijn is niet altijd goed onderzocht.
- Veranderde fysiologie en farmacokinetiek kan resulteren in hogere of lagere blootstelling van de moeder aan psychofarmaca tijdens de zwangerschap en inherent hieraan potentieel risico op toxiciteit of therapiefalen.
- Post partum treedt gemiddeld binnen 1-4 weken normalisatie op en dient rekening gehouden te worden met eventueel tijdens de zwangerschap aangepaste doseringen. Bloedspiegelcontrole om de blootstelling te kunnen monitoren (met name TCA's, lithium, lamotrigine en valproïnezuur) is nodig

Handige links en helpdesks



- **Teratologie Informatie Service RIVM:** werkdagen van 9.00 tot 17.00 uur op telefoonnummer: 073-6469702
- <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
 - (google LactMed)