

Onthoudingsverschijnselen bij een neonatus na blootstelling aan venlafaxine tijdens de zwangerschap

R.A. DE MOOR, L. MOURAD, J. TER HAAR EN A.C.G. EGBERTS

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zijn een betrekkelijk nieuwe groep van antidepressiva die in toenemende mate ook worden voorgeschreven aan zwangeren met depressieve klachten. Tot deze groep behoren onder andere fluoxetine en paroxetine. Venlafaxine is een niet-selectieve serotonineheropnameremmer; in lage dosering remt het de heropname van serotonine, in hoge dosering ook de heropname van norepinefrine. Het bijwerkingenprofiel is vergelijkbaar met dat van de SSRI's en om deze reden wordt venlafaxine vaak bij deze groep ingedeeld. De onthoudingsverschijnselen van SSRI's en venlafaxine bij volwassenen zijn vergelijkbaar en bestaan onder andere uit duizeligheid, slapeloosheid, vermoeidheid, angst, agitatie, hoofdpijn en misselijkheid, het zogenaamde SSRI-onttrekkingssyndroom.^{1,2}

In de literatuur is reeds melding gemaakt van onthoudingsverschijnselen bij pasgeborenen nadat de moeder een SSRI (fluoxetine, paroxetine of sertraline) had gebruikt tijdens het laatste trimester van de zwangerschap.^{3,7} De gegevens over het gebruik van venlafaxine tijdens de zwangerschap betreffen echter met name teratogeniteit en suggereren dat het middel veilig kan worden voorgeschreven aan zwangeren.⁸

Neonatale onthoudingsverschijnselen als gevolg van matернаal gebruik van venlafaxine zijn, voorzover ons bekend, nog niet gepubliceerd. Wij beschrijven een pasgeborene met onthoudingsverschijnselen na het gebruik van venlafaxine door de moeder tijdens de zwangerschap.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een jongetje, werd na een ongecompliceerde zwangerschap bij een termijn van 34 weken en 5 dagen geboren. Bij voortijdige weeënactiviteit en niet-vorderende ontsluiting werd een secundaire sectio caesarea verricht. Patiënt had een goede start, met Apgar-scores van 9 en 10 na respectievelijk 1 en 5 min. Het geboortegewicht bedroeg 2090 g. De moeder was een 36-jarige primigravida en gebruikte wegens depressieve klachten op voorschrift van de huisarts gedurende de gehele zwangerschap venlafaxine (Efexor 75 mg 1 dd 1).

Bij lichamelijk onderzoek van de pasgeborene werden geen congenitale afwijkingen gezien die zouden kunnen wijzen op

SAMENVATTING

Bij een pasgeboren jongetje traden onthoudingsverschijnselen op, toegeschreven aan het gebruik van venlafaxine wegens depressie door de moeder tijdens de zwangerschap. De symptomen bestonden uit motorische onrust, hypertonic, 'jitteriness', overprikkeldheid en voedingsproblemen. De diagnose werd bevestigd door een tijdelijke vermindering van de klachten na het geven van een lage dosis (1 mg) venlafaxine aan de jongen. Uiteindelijk namen de symptomen spontaan af en waren ze na ruim 1 week verdwenen. Bij het gebruik van venlafaxine tijdens het derde trimester van de zwangerschap dient, evenals bij andere antidepressiva die de serotonineheropname remmen, rekening te worden gehouden met neonatale onthoudingsverschijnselen.

teratogeniteit van de medicatie. Kort na de geboorte waren er hypoglykemie en tremor. Naast volledige zuigelingenvoeding werd intraveneus glucose toegediend, waarna de glucosewaarde normaliseerde. Echter, de tremoren verdwenen hier niet mee. De eerste dagen van opname was hij motorisch onrustig met maaierende bewegingen van de armen, hypertonic, 'jitteriness' (regelmatige tremorachtige bewegingen in reactie op een prikkel, zonder afwijkingen in de oogmotoriek of de ademhaling en te stoppen door flexie van de betrokken extremiteit) en overprikkeldheid. In verband met voedingsretenties kon de voeding slechts zeer langzaam worden uitgebreid. Aanvullend onderzoek liet geen aanwijzingen zien voor een infectie of voor elektrolytstoornissen. Een EEG liet een voor een neonatus normaal achtergrondpatroon zien zonder epileptiforme activiteit.

Drie dagen post partum werd de spiegel van venlafaxine en van de metaboliet *o*-desmethylvenlafaxine gemeten; deze lag beneden het detectieniveau van 5 µg/l, zodat een intoxicatie was uitgesloten. Ter bevestiging van de diagnose 'neonatale onthoudingsverschijnselen bij het gebruik van venlafaxine tijdens de zwangerschap' werd eenmalig 1 mg venlafaxine gegeven waarna de onrust en overprikkeldheid binnen 2,5 h duidelijk verminderden en enkele uren later weer toenamen. Uiteindelijk verminderden bovengenoemde verschijnselen en waren zij na 8 dagen verdwenen. Bij ontslag en tijdens poliklinische follow-up (tot 3 maanden) werd een gezonde zuigeling gezien.

BESCHOUWING

Reeds lange tijd is bekend dat het gebruik van tricyclische antidepressiva tijdens de zwangerschap kan leiden tot neonatale onthoudingsverschijnselen.¹ Over eventuele neonatale toxiciteit bij het gebruik van SSRI's tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn weinig gegevens bekend. Het gaat hierbij vooral om incidentele meldingen van neonatale onthoudingsverschijn-

TweeSteden ziekenhuis, Postbus 90.107, 5000 LA Tilburg.
Afd. Kindergeneeskunde: R.A. de Moor, kinderarts.
Afd. Gynaecologie: J. ter Haar, gynaecoloog.
Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant: L. Mourad en prof. dr. A.C.G. Egberts, ziekenhuisapothekers.
Correspondentieadres: R.A. de Moor (rdmoor@tsw.nl).

selen bij het gebruik van fluoxetine en paroxetine tijdens de zwangerschap.³⁻⁷ Onderzoeken naar het voorkomen van neonatale onthoudingsverschijnselen bij het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap en naar eventuele risicofactoren zijn nog niet uitgevoerd.

Hoewel er steeds meer bekend wordt over onthoudingsverschijnselen bij SSRI's bij volwassenen moet men voorzichtig zijn deze gegevens zonder meer te extrapoleren naar pasgeborenen, vanwege andere kinetische parameters. Zo worden voor volwassenen bij staken van SSRI's met een lange halfwaardetijd (fluoxetine) minder onthoudingsverschijnselen gerapporteerd dan bij SSRI's met een korte halfwaardetijd (paroxetine en venlafaxine),¹ door een langzame daling van de bloedspiegel. Mogelijk geldt dit ook voor pasgeborenen,³ zij het dat bij hen een risico bestaat op stapeling van het antidepressivum vanwege het nog onvolledig ontwikkeld leverenzymstelsel.

De pathofysiologie achter het optreden van onthoudingsverschijnselen bij de SSRI's lijkt te verschillen van die bij de tricyclische antidepressiva. Bij laatstgenoemde groep antidepressiva, die een sterk anticholinerg effect hebben, kan staken ervan leiden tot een cholinerge 'rebound', ook wel cholinerge 'overdrive' genoemd.⁹ Het mechanisme achter het optreden van onthoudingsverschijnselen bij antidepressiva die met name de serotonineheropname remmen, is minder duidelijk. Waarschijnlijk is er een verminderde activiteit ('downregulatie') van bepaalde serotoninereceptoren, dan wel een veranderde gevoeligheid van dit type receptoren.¹⁰ Het opnieuw toedienen van het betreffende antidepressivum leidt in de meeste gevallen binnen enkele uren tot een (tijdelijke) vermindering van de symptomen.

Tot op heden is er één onderzoek verschenen waarin de veiligheid van venlafaxine tijdens de zwangerschap wordt beschreven.⁸ Het optreden van neonatale onthoudingsverschijnselen wordt hierin niet vermeld. Bij de fabrikant (Wyeth-Ayerst) zijn echter inmiddels meerdere gevallen bekend van onthoudingsverschijnselen bij pasgeborenen bij het gebruik van venlafaxine door de moeder tijdens de zwangerschap. De doseringen venlafaxine die in deze meldingen worden genoemd variëren van 75 tot 375 mg/dag. In een aantal gevallen gebruikte de moeder ook andere medicatie, zoals andere antidepressiva. Voorzover ons bekend zijn geen van deze meldingen gepubliceerd. Van venlafaxine is bij volwassenen bekend dat door zijn korte halfwaardetijd (bij venlafaxine 5 h, bij o-desmethylvenlafaxine 11 h) onthoudingsverschijnselen reeds kunnen optreden na het overslaan van 2 doses.¹¹ Eventueel optredende neonatale onthoudingsverschijnselen zullen dus ook, zoals beschreven bij onze patiënt, zeer snel na de geboorte optreden.

De symptomen bij onze patiënt en de beschreven neonatale onthoudingsverschijnselen bij het gebruik van overige antidepressiva die de serotonineheropname remmen tijdens de zwangerschap, zijn vergelijkbaar.³⁻⁷ Tevens is het beloop bij onze patiënt in overeenstemming met het gegeven dat onthoudingsverschijnselen van dergelijke antidepressiva meestal na 1 tot 2 weken

spontaan verdwijnen.¹ Men kan, zoals in onze casus ook gebeurd is, een lage dosis venlafaxine geven (1 mg) als diagnosticum. Bij een duidelijke vermindering van de symptomen kan men de diagnose 'neonatale onthoudingsverschijnselen' als bevestigd beschouwen.

Indien men besluit aan een zwangere psychofarmaca voor te schrijven, dient men behalve met eventuele neonatale onthoudingsverschijnselen ook rekening te houden met overige potentiële risico's voor de foetus, casu quo het kind: teratogeniteit en (gedrags)problemen op de lange termijn. Over deze laatstgenoemde risico's is beschreven dat er geen verschil in algemene ontwikkeling (intelligentiequotiënt), spraaktaalontwikkeling en het gedrag bij kinderen tussen 16 en 86 maanden oud was die tijdens de zwangerschap waren blootgesteld aan fluoxetine of tricyclische antidepressiva in vergelijking met een controlegroep.¹² In dierproeven zijn bij het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap geen afwijkingen gevonden voor schadelijkheid.¹³ Ook in studies bij zwangeren die in het eerste trimester waren blootgesteld aan SSRI's (inclusief venlafaxine) werd geen toename gezien van ernstige congenitale afwijkingen.^{8, 14-16} Wel zag men na gebruik van fluoxetine tijdens de zwangerschap bij de onderzochte kinderen significant vaker 3 of meer geringe anomalieën, gedefinieerd als structurele afwijkingen die cosmetisch noch functioneel van belang zijn (15,5% in vergelijking met 6,5% bij de controlegroep; $p = 0,03$).¹⁵ De auteurs suggereren dat fluoxetine mogelijk de embryonale ontwikkeling beïnvloedt. Een ander opmerkelijk feit is dat enkele studies een weliswaar statistisch niet significant, maar wel groter aantal spontane abortussen laten zien bij zwangerschappen waarbij de foetus tijdens het eerste trimester werd blootgesteld aan SSRI's.^{8, 14, 16} Deze bevinding dient nader onderzocht te worden.

CONCLUSIE

Vergeleken met die van de overige antidepressiva die de serotonineheropname remmen, zijn de potentiële risico's van het gebruik van venlafaxine tijdens de zwangerschap niet essentieel verschillend. Dergelijke antidepressiva gaan niet samen met een verhoogd risico op congenitale afwijkingen. Met name gegevens over eventuele langetermijngevolgen voor cognitie en gedrag door blootstelling tijdens de zwangerschap ontbreken, zodat hiernaar verder onderzoek is gewenst. Met de gegevens die op dit moment beschikbaar zijn, moet de behandelend arts samen met de zwangere en haar partner de voordelen van behandeling met antidepressiva afwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus en het kind op langere termijn. Bij gebruik van welk antidepressivum dan ook tijdens het derde trimester dient rekening te worden gehouden met neonatale onthoudingsverschijnselen. Bij het optreden van onthoudingsverschijnselen, die overigens voor omstanders zeer indrukwekkend kunnen zijn, is, na adequate diagnostiek, geruststelling het belangrijkste.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Withdrawal symptoms in a neonatal infant following exposure to venlafaxine during pregnancy. – Withdrawal symptoms occurred in a male neonate after maternal use of venlafaxine for depression during pregnancy. The symptoms were restlessness, hypertonia, jitteriness, irritability and poor feeding. The diagnosis was confirmed by a temporary improvement after administration of a low dose (1 mg) of venlafaxine to the boy. Eventually the symptoms began to decline spontaneously, and ceased after 8 days. Exposure to venlafaxine and other antidepressants which inhibit serotonin reuptake during the third trimester of pregnancy carries the risk of a neonatal withdrawal syndrome.

LITERATUUR

- Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes: clinical relevance, prevention and management. *Drug Saf* 2001;24:183-97.
- Johnson H, Bouman WP, Lawton J. Withdrawal reaction associated with venlafaxine. *BMJ* 1998;317:787.
- Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam Å. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001;90:288-91.
- Kent LSW, Laidlaw JDD. Suspected congenital sertraline dependence [letter]. *Br J Psychiatry* 1995;167:412-3.
- Nijhuis JM, Kok-van Rooij GWM, Bosschaart AN. Withdrawal reactions of a premature neonate after maternal use of paroxetine [letter]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F77.
- Dahl ML, Olhager E, Ahlner J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate [letter]. *Br J Psychiatry* 1997;171:391-2.

- Stiskal JA, Kulin N, Koren G, Ho T, Ito S. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F134-5.
- Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, Lavigne SV, Brochu J, Chambers C, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1728-30.
- Disaver SC. Antidepressant withdrawal syndromes: phenomenology and pathophysiology. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:113-7.
- Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH, et al. Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. Discontinuation Consensus Panel. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 7:23-7.
- Lejoyeux M, Adès J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 7:11-6.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JGW, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336:258-62.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993;269:2246-8.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996;335:1010-5.
- Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998;279:609-10.

Aanvaard op 29 november 2002

Geneeskunde en recht

Een geval van fraude bij farmaceutisch onderzoek in de neurologie

H.L.HOEKSEMA, J.TROOST, D.E.GROBBEE, W.M.WIERSINGA, F.C.B.VAN WIJMEN EN E.C.KLASSEN

In de afgelopen jaren heeft een aantal gevallen van fraude in medisch-wetenschappelijk onderzoek geleid tot discussie over de onafhankelijkheid van medisch-wetenschappelijk onderzoekers en over de wijze waarop belangenverstrengeling en manipulaties met gegevens kunnen worden opgespoord en voorkómen. Het thema

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

ZonMw, Postbus 93,245, 2509 AE Den Haag.
Mw.dr.H.L.Hoeksema, gezondheidswetenschapper,
Universiteit Maastricht.
Capaciteitsgroep Neurologie: prof.dr.J.Troost, neuroloog.
Capaciteitsgroep Gezondheidsrecht: prof.dr.F.C.B.van Wijmen, gezondheidsjurist.
Universitair Medisch Centrum, Julius Centrum voor Gezondheids-
wetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Utrecht.
Prof.dr.D.E.Grobbee, klinisch epidemioloog.
Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Endo-
crinologie, Amsterdam.
Prof.dr.W.M.Wiersinga, internist.
Leids Universitair Medisch Centrum, Raad van Bestuur, Leiden.
Prof.dr.E.C.Klassen.
Correspondentieadres: mw.dr.H.L.Hoeksema (hoeksema@zonmw.nl).

'wetenschappelijke fraude in medisch-wetenschappelijk onderzoek' krijgt al geruime tijd aandacht.^{1,2} In de gevallen van wetenschappelijk wangedrag waarover gepubliceerd is, gaat het meestal om het verzinnen en/of falsificeren van onderzoeksgegevens.^{3,4} De rapportage in de literatuur beperkt zich doorgaans tot hoofdredactionele artikelen waarin melding wordt gemaakt van de verdenking dan wel het aantonen van de fraude en de consequenties hiervan, zonder dat de methoden van het onderzoek naar fraude nader worden beschreven.

In dit artikel beschrijven wij de lange en moeilijke weg naar duidelijkheid en openbaarheid in een geval van fraude in neurologisch farmaceutisch onderzoek in Nederland. De nadruk ligt hierbij op de werkwijze en bevindingen van de onafhankelijke wetenschappelijke onderzoekscommissie die door het bestuur van de