

University of Groningen

## Neonatale onthoudingsverschijnselen na clomipramine-gebruik in de zwangerschap

Boringa, J B; de Jong, G M; Touw, Daniël

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 1992

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Boringa, J. B., de Jong, G. M., & Touw, D. J. (1992). Neonatale onthoudingsverschijnselen na clomipramine-gebruik in de zwangerschap. *Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde*, 136(30), 1473-1475.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

- <sup>2</sup> Pieper R, Kager L, Tidefeldt U. Obstruction of appendix vermiformis causing acute appendicitis. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 63-72.
- <sup>3</sup> Downey H, McKintey CA. Acute lymphadenitis compared with acute lymphatic leukaemia. *Arch Intern Med* 1923; 32: 82-112.
- <sup>4</sup> Kouba K. Entzündung des Wurmfortsatzes im Verlaufe einer infectiosen Mononucleose. *Kinderarztl Prax* 1969; 37: 85-7.
- <sup>5</sup> Thalasingam B. Acute appendicitis and infectious mononucleosis. *Br Med J* 1985; 291: 140-1.
- <sup>6</sup> Lopez-Navidad A, Domingo P, Cada Falch G. Acute appendicitis complicating infectious mononucleosis: case report and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 297-302.

- <sup>7</sup> Schooley RT, Dolin R. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 3d ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1172-85.
- <sup>8</sup> Purtilo DT. Immunopathology of infectious mononucleosis and other complication of Epstein-Barr virus infections. In: Sommers SC, Rosen PP, eds. *Pathology annual* 1980. Part 1. New York: Appleton, 1980; 15: 253-99.
- <sup>9</sup> Hoogland RJ, Hendon HM. Splenic rupture in infectious mononucleosis. *Ann Intern Med* 1957; 46: 1184.

Aanvaard op 4 februari 1992

## Bijwerkingen van geneesmiddelen

# Neonatale onthoudingsverschijnselen na clomipramine-gebruik in de zwangerschap

J. B. S. BORINGA, G. M. DE JONG EN D. J. TOUW

Dat druggebruik door een zwangere een abstinentiesyndroom kan veroorzaken bij de pasgeborene is algemeen bekend. Minder bekend is dat ook gebruik van medicijnen kan leiden tot onthoudingsverschijnselen. Clomipramine behoort tot de groep van de tricyclische antidepressiva en indien dit middel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap kan dit leiden tot problemen bij de pasgeborene. Wij beschrijven een neonatus die binnen 24 h na de geboorte onthoudingsverschijnselen kreeg ten gevolge van clomipramine-gebruik door de moeder tijdens de zwangerschap.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 32-jarige III-gravida, II-para, bekend wegens een postnatale depressie, waarbij zij goed gereageerd had op clomipramine (Anafranil) kreeg in het tweede trimester een ernstige vitale depressie. Daarom werd zij vanaf de twintigste week wederom behandeld met eenmaal daags 75 mg clomipramine onder controle van de serumconcentraties. Deze bedroegen rond de bevalling voor clomipramine 0,11 mg/l en voor de farmacologisch actieve metaboliet desmethylclomipramine (DMC) 0,235 mg/l. (Als therapeutisch gebied wordt 0,15-0,30 mg/l voor de som van clomipramine en DMC gehanteerd.)<sup>1</sup> Na een zwangerschapsduur van 40 weken werd na een vlotte partus een zoon van 4040 g geboren. De Apgar-score bedroeg na 1 min 9 en na 5 min eveneens 9. In de loop van de eerste dag werd het kind in toenemende mate overprikkelbaar en was hij oraal onrustig met grimassen. Zestien uur na de geboorte was hij overprikkelbaar, afwisselend hypo- en hypertoon en bestond er een hyperreflexie met enkelclonus beiderzijds. Hij was cyanotisch waarbij de ademhaling een onregelmatig patroon had en versneld was, en hypotherm.

Westeinde Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Postbus 432, 2501 CK Den Haag.

J. B. S. Boringa, assistent-geneeskundige; G. M. de Jong, kinderarts.

Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag.

D. J. Touw, ziekenhuisapotheker.

Correspondentie-adres: J. B. S. Boringa.

### SAMENVATTING

Een ziektegeschiedenis wordt beschreven van een neonatus die binnen 24 h na de geboorte onthoudingsverschijnselen kreeg ten gevolge van clomipramine-gebruik van de moeder tijdens de zwangerschap. De symptomen bestonden uit overprikkelbaarheid, afwisselend hyper- en hypotonie, hyperreflexie, cyanose en hypothermie. Hij werd behandeld met clonazepam, waarbij een vlot en goed herstel optrad.

Clomipramine dient tijdens de zwangerschap alleen op strikte en weloverwogen indicatie te worden voorgeschreven, en de onderhoudsdosis dient zo laag mogelijk te zijn. Het gebruik van fenobarbital bij de behandeling van deze onthoudingsverschijnselen moet worden ontraden, omdat het de metabole capaciteit van de lever induceert, waardoor de plasmaconcentratie van clomipramine nog sneller daalt. Clonazepam is het geneesmiddel van keuze bij de behandeling.

Bij aanvullend onderzoek bleek het bloedbeeld normaal te zijn. Het natriumgehalte bedroeg 137 mmol/l, het gehalte van kalium 4,0 mmol/l, van calcium 2,58 mmol/l, van fosfaat 1,80 mmol/l, van glucose 3,4 mmol/l en van magnesium 0,74 mmol/l. Er was een respiratoire acidose met een pH van 7,28 en een  $P_{CO_2}$  van 49,3 mmHg. Het ECG was normaal en op de thoraxfoto werden geen afwijkingen aan hart en longen gezien. Het verloop van de serumconcentraties van clomipramine en DMC zijn afgebeeld in de figuur.

Aangezien er geen andere oorzaken waren die de verschijnselen konden verklaren, leek het het waarschijnlijkst dat er sprake was van onthoudingsverschijnselen ten gevolge van het clomipramine-gebruik door de moeder. Het kind werd behandeld met clonazepam in opklimmende dosering tot een maximale dosis van 1,2 mg per dag. Daarnaast werd hij behandeld met extra  $O_2$ -toediening op geleide van de bloedgaswaarden.

De volgende ochtend was de ademhaling verbeterd, de bloedgaswaarden waren normaal geworden en de extra zuurstoftoediening kon worden gestaakt. Vier dagen na de geboorte waren de onrust en de hypertonie verdwenen. De clonazepam werd in 3 weken langzaam uitgesloten en na staken kon patiënt naar huis. Tot een leeftijd van 2 maanden bleef hij in wisselende mate onrustig en schrikachtig en werd bij lichamelijk onderzoek

een verhoogde spiertonus gevonden. Deze verschijnselen waren op een leeftijd van 3 maanden niet meer aanwezig. De psychomotorie ontwikkeling na 6 maanden verliep conform de leeftijd.

#### BESCHOUWING

Clomipramine behoort tot de groep van de tricyclische antidepressiva. Na resorptie vanuit het maag-darmkanaal wordt in de lever via N-demethylering de farmacologisch actieve metaboliet DMC gevormd.<sup>2</sup> Bij volwassenen varieert de plasmahalfwaardetijd van 17-84 h, waarbij de halfwaardetijd van DMC langer is.<sup>1</sup>

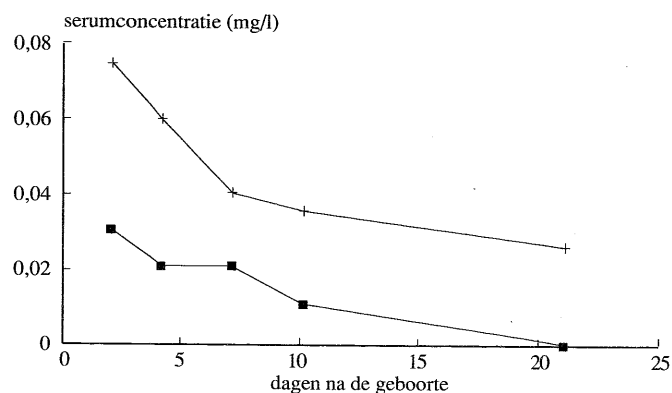
Bij pasgeborenen hebben vele geneesmiddelen een langere plasmahalfwaardetijd dan bij oudere kinderen en volwassenen.<sup>3</sup> Voor clomipramine zijn hier geen gegevens over bekend. Bij onze patiënt bedroeg de plasmahalfwaardetijd zowel voor clomipramine als voor DMC ongeveer 5 dagen (zie de figuur).

Het primaire indicatiegebied voor clomipramine is depressie, vooral die met vitale kenmerken. Daarnaast wordt het gebruikt ter behandeling van paniekaanvallen en dwanghandelingen.

*Clomipramine en zwangerschap.* Met betrekking tot het gebruik van clomipramine tijdens de zwangerschap vermelden het *Farmacotherapeutisch Kompas* en het *Repertorium* dat clomipramine schadelijk kan zijn voor de vrucht.<sup>4,5</sup> Geadviseerd wordt om de behandeling minstens 7 weken voor de à terme datum te staken om symptomen bij de neonatus te voorkomen.<sup>5</sup> Indien echter clomipramine op een weloverwogen indicatie wordt voorgeschreven, is onzes inziens staken van de medicatie tijdens de zwangerschap niet mogelijk. Wel moet worden gestreefd naar een zo laag mogelijke onderhoudsdosering. Mede gezien de mogelijkheid dat de farmacokinetiek van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap verandert, is bepaling van serumconcentraties in een frequentie van ten minste 1 keer per 3 maanden noodzakelijk.<sup>6</sup> Opvallend is dat noch in het *Farmacotherapeutisch Kompas*, noch in het *Repertorium* bij andere tricyclische antidepressiva, met uitzondering van desipramine, melding wordt gemaakt van verschijnselen bij de pasgeborene, hoewel deze wel degelijk zijn beschreven.<sup>7-9</sup>

Het vóórkomen van neonatale verschijnselen na clomipramine-gebruik tijdens de zwangerschap is moeilijk vast te stellen. Bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen werden geen meldingen van neonatale verschijnselen na clomipramine-gebruik ontvangen. Dit sluit echter geenszins uit dat deze vóórkomen.<sup>10</sup> Tot nu toe zijn 6 gevallen van neonatale verschijnselen na clomipramine-gebruik tijdens de zwangerschap beschreven.<sup>11-14</sup> In alle gevallen ontstonden binnen 24 h symptomen.

Als symptomen overheersen ademhalingsproblemen, in de vorm van tachypneu, en een onregelmatig ademhalingspatroon soms gepaard gaande met respiratoire acidose. Daarnaast treden vaak neurologische verschijnselen op zoals tremoren, hypertonie afgewisseld met hypotonie en overprikkelijkheid. Bij 2 patiënten zijn zelfs convulsies beschreven;<sup>13</sup> in beide gevallen echter bleken de concentraties van clomipramine en DMC van de moeder na de partus toxisch te zijn. Dit benadrukt het



Het verloop van de serumconcentratie van clomipramine (■) en van de metaboliet desmethylclomipramine (+) als functie van de tijd na de geboorte van een kind van wie de moeder tijdens de zwangerschap clomipramine gebruikte.

belang van regelmatige controle van de serumconcentraties tijdens de zwangerschap.

Bij alle patiënten werd een behandeling met fenobarbital aanbevolen. Vier werden inderdaad met fenobarbital behandeld waarbij na gemiddeld 10 dagen de neurologische symptomen waren verdwenen (respectievelijk na 4, 7, 11, en 16 dagen).<sup>11-13</sup> Bij 1 neonatus werden de convulsies bestreden met clomipramine intraveneus in uitsluitende dosering. Na 17 dagen was hiermee de overprikkelijkheid verdwenen.<sup>13</sup> Bij 1 patiënt duurde het spontane herstel 11 dagen.<sup>14</sup>

Bij onze patiënt kwamen de symptomen overeen met hetgeen in de literatuur wordt vermeld. Hij werd behandeld met clonazepam waarbij een vlot en goed herstel optrad.

Sommige auteurs schrijven de verschijnselen toe aan een toxisch effect van clomipramine, dat afhankelijk zou zijn van de spiegel.<sup>15,16</sup> De verschijnselen zouden dan op grond van de anticholinerge eigenschappen van clomipramine kunnen worden verklaard.<sup>12,16</sup> Zij bevelen derhalve een behandeling met fenobarbital aan omdat dit middel leverenzymssystemen induceert zodat clomipramine sneller zou worden afgebroken.<sup>11,12,14</sup> Het blijkt echter dat de serumconcentraties bij pasgeborenen met verschijnselen enorm variëren (serumconcentratie van clomipramine en DMC samen van 0,1-0,6 mg/l) en dat zelfs bij subtherapeutische spiegels verschijnselen kunnen optreden.<sup>11,13</sup>

Dat het beeld bij onze patiënt ontstond ten tijde van de snelste daling van de serumconcentratie van clomipramine en DMC past bij onthoudingsverschijnselen. Bovendien is beschreven dat de verschijnselen verdwenen na toedienen van clomipramine, hetgeen eveneens sterk pleit voor onthoudingsverschijnselen.<sup>13</sup> Onzes inziens moeten de symptomen bij de pasgeborenen dan ook als onthoudingsverschijnselen worden geduid. Derhalve moet een behandeling met fenobarbital juist worden ontraden. Immers, door deze behandeling zal clomipramine sneller worden afgebroken, terwijl onthoudingsverschijnselen vooral optreden indien de concentratie van de stof snel afneemt.

Behandeling met clonazepam verdient de voorkeur omdat dit middel de halfwaardetijd van clomipramine en DMC waarschijnlijk niet verkort. Er zijn zelfs aanwijzingen dat benzodiazepinen de halfwaardetijd van de tricyclische antidepressiva doet toenemen.<sup>17</sup>

#### CONCLUSIE

Zoals alle geneesmiddelen dient ook clomipramine alleen op strikte en weloverwogen indicatie tijdens de zwangerschap te worden voorgeschreven. Gestreefd moet worden naar een zo laag mogelijke onderhoudsdosering. Desondanks is het optreden van neonatale onthoudingsverschijnselen mogelijk, zodat observatie van de neonatus gedurende tenminste 24 h gewenst is. Voor de bestrijding van de onthoudingsverschijnselen verdient clonazepam de voorkeur boven fenobarbital.

#### ABSTRACT

*Neonatal withdrawal symptoms after use of clomipramine during pregnancy.* – The case is described of a neonate who suffered from withdrawal symptoms within 24 hours after birth as a result of the use of clomipramine by the mother during pregnancy. The symptoms consisted of increased irritability, alternating hyper- en hypotonia, hyperreflexia, cyanosis and hypothermia. He was treated with clonazepam with good result.

Prescription of clomipramine during pregnancy should be restricted to specific cases and the dosis should be kept as low as possible. Because the symptoms are withdrawal symptoms, phenobarbital should not be used as treatment, as it increases drug metabolism by the liver causing an even faster decrease of plasma concentrations of clomipramine. Clonazepam is the drug of choice.

#### LITERATUUR

- 1 Faigle JW, Dieterle W. Metabolism and pharmacokinetics of clomipramine (Anafranil). *J Int Med Res* 1973; 1: 281-90.
- 2 Balant-Gorgia AE, Gex-Fabry M, Balant LP. Clinical pharmacokinetics of clomipramine. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 447-62.
- 3 Taminiau JAJM. Geneesmiddelen bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 916-9.
- 4 Anonymus. Antidepressiva. In: Kuy A van der, ed. *Farmacotherapeutisch Kompas* 1992. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1992: 56.
- 5 Anonymus. Antidepressiva. In: Nods-Wagener I, ed. *Repertorium* 1991. Utrecht: Nefarma, 1991: 735-7.
- 6 Reynolds MS. Antidepressant use in pregnancy. *Drug consults*. Vol 71. Denver, Colorado, USA: Micromedex, 1992.
- 7 Eggermont E. Neonatal effects to maternal therapy with tricyclic antidepressant drugs. *Arch Dis Child* 1980; 55: 81.
- 8 Eggermont E, Raveschot J, Deneve V, et al. The adverse influence of imipramine on the adaptation of the newborn infant to extrauterine life. *Acta Paediatr Belg* 1972; 26: 197-204.
- 9 Webster PAC. Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal antidepressant therapy. *Lancet* 1973; ii: 318-9.
- 10 Meyboom RHB. Het melden van bijwerkingen van geneesmiddelen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1879-83.
- 11 Ben Musa A, Smith CS. Neonatal effects of maternal clomipramine therapy. *Arch Dis Child* 1979; 54: 405.
- 12 Ostergaard GZ, Pedersen SE. Neonatal effects of maternal clomipramine treatment. *Pediatrics* 1982; 69: 233-4.
- 13 Cowe L, Lloyd DJ. Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine. *Br Med J* 1982; 284: 1837-8.
- 14 Singh S, Gulati S, Narang A, et al. Non-narcotic withdrawal syndrome in a neonate due to maternal clomipramine therapy. *J Paediatr Child Health* 1990; 26: 110.
- 15 Crome P, Braithwaite RA. Relationship between clinical features of tricyclic antidepressant poisoning and plasma concentrations in children. *Arch Dis Child* 1978; 53: 902-5.
- 16 Beeley L. Adverse effects of drugs in later pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1986; 13: 197-214.
- 17 Antal EJ, Ereshefsky L, Wells B, et al. Multicenter evaluation of the kinetic and clinical interaction of alprazolam and imipramine. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 178.

Aanvaard op 9 juni 1992

## Referaten

### Inwendige geneeskunde

#### *Microalbuminurie en cardiovasculaire sterfte bij diabetes mellitus type I*

In 1982 wezen Viberti et al. op het belang van microalbuminurie (d.w.z. een geringe verhoging van de excretie van albumine met de urine) als voorspeller van de met diabetes mellitus samenhangende nefropathie bij diabetes mellitus type I.<sup>1</sup> Nadien bleek microalbuminurie eveneens een voorspeller van persisterende proteïnurie bij diabetes mellitus type II en van cardiovasculaire sterfte bij zowel patiënten met diabetes mellitus type II als niet-diabetici.<sup>2,3</sup> Dit leidde tot de hypothese dat microalbuminurie algemene betekenis zou kunnen hebben als indicator van vaatschade. Deze hypothese zou worden gesteund indien microalbuminurie ook bij diabetes mellitus type I cardiovasculaire sterfte zou blijken te voorspellen. Dit werd onderzocht in het oorspronkelijke cohort.<sup>4</sup> Van 61 van de 63 patiënten uit 1967 kon de ziektegeschiedenis worden gevolgd tot in 1990. In 1967 hadden 8 patiënten microalbuminurie (nachtelijke uitscheiding  $\geq 30$  en  $\leq 140$   $\mu\text{g}/\text{min}$ ) en 55 een normale albumine-uitscheiding. De cumulatieve kans, na 23 jaar, op persisterende proteïnurie was hoger in de groep met dan in die zonder

microalbuminurie (87,5 versus 9,4%; relatief risico (RR) 9,3, 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,4-31,0), evenals de kans op nierfalen (25 versus 7,5%; RR 3,3 (0,7-15,2)) en op cardiovasculaire sterfte (50 versus 17%; RR 2,9 (1,2-7,3)). Deze bevindingen steunen de gedachte dat microalbuminurie een vergroot risico van hart- en vaatziekten weerspiegelt; de pathogenese van dit verschijnsel verdient nader onderzoek. Het onderzoek van Messent et al. werpt voorts indirect licht op een verwante vraag,<sup>4</sup> namelijk of microalbuminurie al dan niet gedefinieerd dient te worden op basis van 'nachturine' (eenvoudiger, maar wellicht 25-30% minder gevoelig dan urine verzameld overdag of gedurende 24 uur).<sup>5</sup> Het percentage patiënten in het onderzoek van Messent et al. met normale albumine-uitscheiding, gedefinieerd op basis van nachturine, dat persisterende proteïnurie kreeg en (of) overleed aan cardiovasculaire complicaties was 26,4. Dit is dus het percentage niet correct voorspelde complicaties in de groep met 'normale' albumine-uitscheiding volgens de definitie van Viberti et al., hetgeen goed overeenkomt met het verwachte percentage fout-negatieve voorspellingen (25-30%).<sup>5</sup> Het is derhalve waarschijnlijk beter microalbuminurie te definiëren op basis van overdag of gedurende 24 uur verzamelde urine.