

## Passaggio di venlafaxina nel latte materno durante l'allattamento: rilevanza della sua misura in laboratorio.

Sara Baldelli, Dario Cattaneo

Unità di Farmacologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

### ABSTRACT

#### **Venlafaxine excretion in breast milk during 12-months of lactation: the relevance of the laboratory measurement.**

A woman with pre-existing depression on treatment with venlafaxine at 75 mg daily underwent a caesarean section due to alteration of the cardiocography trace. No sign of poor neonatal adaption was observed in the newborn due to the antidepressant exposition. The mother was suggested to breast feed the baby and continue with the antidepressant therapy. Drug concentrations of venlafaxine in mother and neonate plasma and in mother milk at birth and during follow up visits were determined. A significant reduction in the plasma venlafaxine concentrations from the mother was observed at birth compared with the 3<sup>rd</sup> trimester (77 versus 245 ng/mL), with a full recovery at month 2 after delivery (226 ng/mL). Plasma venlafaxine concentrations from the newborn were high at birth (185 ng/mL) and progressively declined with time, despite the high milk drug concentrations measured throughout the observational period. During the one-year follow-up, no symptoms related to venlafaxine-toxicity were observed in the baby-girl.

**Parole chiave:** TDM, allattamento, venlafaxina

### CASO CLINICO

La paziente, gravida di 39 anni, presenta una depressione preesistente alla gravidanza ed è in trattamento di mantenimento con venlafaxina 75 mg/die. Viene sottoposta a taglio cesareo per alterazione del tracciato cardiocografico a 38+2 settimane di età gestazionale. La neonata presenta un indice Apgar di 8 e 9, rispettivamente, a 1 e 5 minuti dopo la nascita. Il peso alla nascita è di 3 075 g (54° percentile), mentre la lunghezza e la circonferenza cranica sono rispettivamente di 47 cm (20° percentile) e 33 cm (30° percentile). L'adattamento neonatale è buono senza alcun sintomo di "poor neonatal adaption" associato all'utilizzo di antidepressivi, come tremore, eccitabilità, respiro affannoso o tono muscolare alterato.

L'ecografia cerebrale, l'ecocardiogramma, l'elettrocardiogramma ecografico addominale e gli esami del sangue di routine risultano nella norma per età.

La neonata viene dimessa al terzo giorno di vita ben allattata al seno e con un iniziale aumento di peso; viene così deciso di mantenere la terapia alla madre. Durante le visite pediatriche di monitoraggio eseguite nei 12 mesi successivi non vengono osservati segni di tossicità da venlafaxina; lo sviluppo neurologico risulta appropriato all'età così come l'aumento del peso e dell'altezza (entrambi al 25° percentile).

A partire dal terzo trimestre di gravidanza e nelle visite di controllo successive alla nascita sono state eseguite determinazioni periodiche delle concentrazioni di venlafaxina nel plasma materno, nella bambina e nel latte materno. Le concentrazioni del farmaco, determinate

Corrispondenza a: Sara Baldelli, Unità di Farmacologia Clinica ASST Fatebenefratelli Sacco. E-mail: sara.baldelli@asst-fbf-sacco.it

Ricevuto: 25.03.2022

Revisionato: 29.03.2022

Accettato: 04.04.2022

Publicato on-line: 22.04.2022

DOI: 10.19186/BC\_2022.020

mediante un metodo validato in cromatografia liquida ad alte prestazioni associato a spettrometria di massa (1), sono espresse come la somma di venlafaxina più desmetilvenlafaxina, metabolita attivo con attività simile a quella della venlafaxina in accordo con quanto indicato dalla letteratura corrente (2).

Il passaggio di venlafaxina nel latte materno è espresso sia come rapporto percentuale delle concentrazioni di farmaco di latte su plasma (M/P) sia come dose infantile relativa (RID),

$$RID [\%] = \frac{C_{milk} \times V_{milk}}{D_{mat}} \times 100$$

ottenuta dividendo la dose assunta, aggiustata per il peso del neonato, (espressa in mg/kg/giorno) attraverso il latte (concentrazioni di venlafaxina nel latte  $C_{milk}$  moltiplicato per il volume giornaliero di latte assunto  $V_{milk}$ ) per la dose assunta dalla mamma aggiustata per il suo peso ( $D_{mat}$  misurato immediatamente dopo il parto) (espressa in mg/kg/d) (3,4).

Secondo la letteratura disponibile, i farmaci con RID <10% sono generalmente considerati "sicuri".

Le valutazioni farmacocinetiche evidenziano una significativa riduzione delle concentrazioni di venlafaxina nel plasma della madre alla nascita rispetto al 3° trimestre di gravidanza (77 *versus* 245 ng/mL; -68%), con un recupero al mese 2 dopo il parto (226 ng/mL) a concentrazioni ritenute terapeutiche (intervallo terapeutico adottato dal nostro laboratorio 100-400 ng/mL). Le concentrazioni plasmatiche di venlafaxina della neonata risultano elevate alla nascita (185 ng/mL) diminuendo progressivamente con il tempo (rispettivamente a 16 e 6 ng/mL al mese 2 e 12) (Tabella 1). Ad ogni visita, si riscontrano elevate concentrazioni di venlafaxina nel latte materno con rapporti latte-plasma compresi tra 259 e 600% e, valori di RID, rispettivamente, del 9% (alla nascita) e del 23% (mese 2).

**DISCUSSIONE**

Gravidanza e post parto sono periodi spesso associati ad una maggiore vulnerabilità nella donna, caratterizzati

da disturbi dell'umore, comprensivi anche di episodi di depressione maggiore. Il tasso medio di prevalenza di depressione correlata alla gravidanza è del 12-15%, raggiungendo il 20% nel primo anno dopo il parto (5,6). È importante sottolineare che gli episodi depressivi post-partum frequentemente associati ad anedonia, ideazione suicidaria, preclampsia, sono ora riconosciuti come fattori di rischio per la depressione cronica/ricorrente nella madre, che potrebbero pregiudicare il benessere futuro del bambino. Di conseguenza la terapia antidepressiva con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori combinati della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (come la venlafaxina) (SNRI) viene comunemente suggerita per donne in gravidanza o/e in allattamento che soffrono di disturbi psichiatrici come depressione e ansia (7,10). Questi farmaci vengono tuttavia escreti nel latte materno esponendo i neonati a potenziali effetti avversi a breve e lungo termine (2,3).

Dalla letteratura emerge come paroxetina e sertralina siano associate ad un profilo di sicurezza migliore durante l'allattamento (3,11). Per quanto riguarda la venlafaxina, l'esposizione fetale in utero si è dimostrata maggiore rispetto ad altri antidepressivi, ma i dati di distribuzione nel latte materno e sulla conseguente esposizione del bambino al farmaco sono molto limitati. Dalla ricerca sulla banca dati Drug and Lactation database (LacMed) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/] emerge come in generale si faccia riferimento a singoli casi o comunque a dati riferiti a un numero molto ristretto di neonati.

In questo caso, abbiamo osservato un elevato passaggio di venlafaxina nel latte materno dalla nascita fino a 12 mesi dopo il parto, con concentrazioni nel latte notevolmente superiori alla dose misurata nel plasma materno. Questa tendenza si conferma anche esaminando il RID, con un valore a due mesi dopo il parto che supera il limite di sicurezza del 10% (Tabella 1), ponendo alcuni potenziali problemi di sicurezza. Tuttavia le visite neurologiche di monitoraggio non hanno mostrato nella bambina segni di tossicità legata al farmaco.

**Tabella 1**

*Andamento temporale delle concentrazioni di venlafaxina nel plasma e nel latte materno.*

*Le concentrazioni di farmaco sono misurate mediante cromatografia liquida associate alla spettrometria di massa (limite di quantificazione 5 ng/mL) ed espresse come somma di venlafaxina più desmetilvenlafaxina (i rispettivi valori sono riportati tra parentesi).*

	Alla nascita		+10 giorni		+2 mesi		+6 mesi		+12 mesi	
	madre	neonato	madre	neonato	madre	neonato	madre	neonato	madre	neonato
Venlafaxina <sub>plasma</sub> ng/mL	77 (<5+77)	185 (13+172)			226 (66+160)	16 (<5+16)				6 (<5+6)
Venlafaxina <sub>latte</sub> ng/mL	462 (34+428)		781 (168+613)		586 (144+442)		777 (171+606)		415 (96+319)	
rapporto latte/plasma %	600				259					
RID %	9				23					

Ciò potrebbe essere dovuto alla quantità molto bassa di venlafaxina plasmatica a cui di fatto è stata esposta la neonata. Infatti, nonostante le elevate concentrazioni di farmaco nel latte misurate durante il periodo di osservazione, le concentrazioni plasmatiche di venlafaxina nel neonato si sono progressivamente ridotte di 11 e 30 volte dalla nascita al mese 12 post parto. Inoltre, tali differenze potrebbero essere legate alla diversa composizione del latte umano nei primi mesi di vita, alla progressiva riduzione della quantità di latte assunta dal bambino e/o alla maturazione correlata all'età dei trasportatori di efflusso di farmaci espressi nel tratto gastrointestinale (12).

In conclusione, la caratterizzazione dei profili farmacocinetici e di sicurezza della venlafaxina durante la gravidanza e l'allattamento può contribuire alla scelta consapevole di non precludere la possibilità di allattamento al seno alle donne in trattamento farmacologico, predisponendo al contempo un attento monitoraggio del neonato. Il nostro caso clinico ha infatti dimostrato come il monitoraggio della concentrazione del farmaco eseguito durante le diverse fasi di gravidanza possa permettere l'identificazione precoce di un eventuale sotto-dosaggio del farmaco (soprattutto nel terzo trimestre) ed un conseguente aggiustamento posologico che migliori la risposta della donna alla terapia antidepressiva. Al contempo, la valutazione contemporanea del passaggio di farmaco nel latte materno e della relativa esposizione sistemica del neonato nei mesi dell'allattamento fornisce un supporto di laboratorio fondamentale nella decisione clinica di prosecuzione del trattamento con venlafaxina se la madre decide di continuare ad allattare (nel nostro caso è stato documentato un passaggio rilevante di farmaco nel latte materno senza segni di accumulo a livello sistemico).

## BIBLIOGRAFIA

1. Baldelli S, Fucile S, Cattaneo D, et al. Development of a LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of antidepressants and antipsychotics in human plasma. *Ther Drug Monit* 2011;33:528-9.
2. Schoretsanitis G, Augustin M, Saßmannshausen H, et al. Antidepressants in breast milk; comparative analysis of excretion ratios. *Arch Womens Ment Health* 2019;22:383-90.
3. Pogliani L, Baldelli S, Cattaneo D, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors' passage into human milk of lactating women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:3020-5.
4. Gentile S. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. *Drug Saf* 2007;30:107-21.
5. Becker M, Weinberger T, Chandy A, et al. Depression during pregnancy and postpartum. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:32.
6. Gelaye B, Rondon MB, Araya R, et al. Epidemiology of maternal depression, risk factors, and child outcomes in low-income and middle-income countries. *Lancet Psychiatry* 2016;3:973-82.
7. Jarde A, Morais M, Kingston D, et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:826-37.
8. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, et al. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: a systematic review. *Women Birth* 2015;28:179-93.
9. Altamura AC, De Gaspari IF, Rovera C, et al. Safety of SSRIs during pregnancy: a controlled study. *Hum Psychopharmacol* 2013;28:25-8.
10. Alwan S, Friedman JM. Safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *CNS Drugs* 2009;23:493-509.
11. Uguz F. A New Safety Scoring System for the Use of Psychotropic Drugs During Lactation. *Am J Ther* 2021;2:e118-26.
12. Anderson GD. Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006;2:947-60.