

# Venlafaxine

## Synoniemen

Efexor

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

vrijdag 8 maart 2019 15:28:00

Geldt voor: Volwassen patiënten met depressie

Monstermateriaal: Serum (stolbuis) en plasma (heparine of EDTA buis)

Afnametijdstip: Dalspiegel

Bewaarcondities: In plasma: 24 uur bij kamertemperatuur (20°C), 72 uur in de koelkast (2 - 8°C) en minimaal 1 maand in de vriezer (-20°C)

Interpretatie: Referentiewaarden (onderzocht bij depressie):  
Venlafaxine plus O-desmethylvenlafaxine: 100-400 µg/l

Toxische concentraties:  
Venlafaxine plus O-desmethylvenlafaxine: > 1000 µg/L

Evidence level: 2

## Inleiding

Venlafaxine is geregistreerd voor de behandeling en profylaxe van depressie, gegeneraliseerde en sociale angststoornis en paniekstoornis met of zonder agorafobie (pleinvrees).<sup>1,2</sup> Venlafaxine (VEN) heeft een actieve metaboliet, O-desmethylvenlafaxine (ODV).

## Doseringsrichtlijnen

### Volwassenen<sup>2</sup>

Aanvangsdosering: Gewoon preparaat: 75 mg per dag in 2 doses  
gereguleerde afgifte preparaat: 75 mg 1x per dag

Onderhoudsdosering: Gewoon preparaat: max. 375 mg per dag  
gereguleerde afgifte preparaat: max. 375 mg 1x per dag

Bij een creatinineklaring <30 ml/min, bij dialysepatiënten en bij licht tot matig gestoorde leverfunctie wordt geadviseerd om de totale dagdosis met 50% te verlagen.<sup>2,3</sup> Bij een ernstige leverfunctiestoornis moet de dosis nog verder worden verlaagd.<sup>2</sup>

### Kinderen

Venlafaxine wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten.<sup>2</sup>

## Referentiewaarden

Referentiewaarden (onderzocht bij depressie):

Venlafaxine plus O-desmethylvenlafaxine: 100-400 µg/l <sup>5</sup>

Indien verdragen kunnen somspiegels tot 750 µg/l gehanteerd worden<sup>17</sup>

Toxische concentraties:

Venlafaxine plus O-desmethylvenlafaxine: > 1000 µg/l

## Spiegelafname

Spiegels worden afgenomen als dalspiegel. TDM van venlafaxine is zinnig vanwege de grote inter- en intra-individuele variatie in venlafaxine concentratie. Er is een relatie tussen serum concentratie en effect. Bij hogere doseringen is er sprake van non-lineaire kinetiek. Spiegels worden bepaald wanneer de patiënt wordt ingesteld of wanneer sprake is van slechte respons, te verwachten interacties, vermoeden van intoxicatie en CYP2D6 afwijkingen.<sup>4-7</sup>

Drie dagen ('steady state') na starten of na een doseringswijziging kan een dalspiegel worden afgenomen.<sup>5,6</sup> Er is geen voorkeur voor plasma of serum. Goede experimentele vergelijkingsdata ontbreken, maar tot nog toe lijken serum- en plasmaconcentraties vergelijkbaar.<sup>5</sup>

De stabiliteit van plasmamonsters is onderzocht. Bij kamertemperatuur was het monster 24 uur stabiel, in de koelkast 72 uur en in de vriezer gedurende minimaal een maand. Drie cyclussen van invriezen en ontdooien beïnvloedden de stabiliteit niet.<sup>8,12</sup>

## Interpretatie resultaten

De toepassing van TDM is beschreven voor de indicatie depressie.<sup>6,13</sup> Er worden verschillende therapeutische ranges voor de somspiegel VEN + ODV gerapporteerd, namelijk 250-750 µg/l en 100-400 µg/l.<sup>5,17</sup> Er is sprake van een inter-individuele variatie van 60% tot 166%.<sup>17,18</sup>

Er zijn meerdere onderzoeken gedaan naar de relatie tussen somspiegels en respons. Veefkind et al. onderzochten respons na 7 weken en rapporteren bij non-responders een significant **hogere** somspiegel, terwijl Charlier et al. (na 3-6 weken) een significant **lagere** spiegel vinden bij non-responders. De reden voor het verschil in resultaten is onduidelijk. In de studie van Gex-Fabry et al. werd een hogere dosering gebruikt.<sup>17</sup> De hoge spiegels gevonden in deze studie komen echter niet overeen met naturalistische studies die vergelijkbare doseringen onderzochten.<sup>18-21</sup> Een meer recente studie beschrijft hogere spiegels van ODV bij respons op korte termijn (2 weken). Bij somspiegels VEN+ODV werd geen associatie gevonden tussen respons en de hoogte van de spiegel.<sup>22</sup>

Samenvattend wordt geadviseerd om een referentiebereik tussen de 100 en 400 µg/l aan te houden.<sup>5</sup> Deze referentiewaarden hoeven niet van toepassing te zijn voor de individuele patiënt. Bij non-respons kan de dosering opgehoogd worden op geleide van spiegels.<sup>5</sup> Indien de patiënt na vier weken geen enkele verbetering laat zien bij gebruik van de aanbevolen dosis, moet venlafaxine worden vervangen door een ander geneesmiddel.<sup>5,40</sup>

## Genetica

Het enzym CYP2D6 speelt een dominante rol bij de omzetting van VEN naar ODV. Ook CYP2C19 variaties spelen een rol, maar de klinische relevantie is nog onduidelijk.<sup>24</sup> Een duidelijk verband tussen het CYP2D6 genotype en de venlafaxine spiegels is waargenomen (tabel 1).<sup>25-27</sup>

Tabel 1. Farmacogenetica: CYP2D6

	PM	IM	EM	UM
Gevolgen plasmaconcentratie VEN+ODV <sup>28</sup>	↑ 0-73%	↑ 1-22%	N.v.t.	↓ 24-41%
Advies <sup>29</sup>	Alternatief** (voorkeur) of TDM of ↓ dosis bij bijwerkingen		N.v.t.	Dosisverhoging 150% en TDM of alternatief**
Waarde metabole ratio <sup>15,20,29-31*</sup>	≤ 0,3 – 0,5	-	1 – 10*** (vaak 2-3)	> 10***

PM= langzame (poor), IM= intermediair, EM= normale (extensieve), UM= snelle (ultra-rapid) metaboliseerder

\* Metabole ratio = concentratie O-desmethylvenlafaxine / venlafaxine.

\*\* Antidepressiva die niet of in mindere mate via CYP2D6 gemetaboliseerd worden: bijv. citalopram en sertraline.<sup>29</sup>

\*\*\* Shams et al. houden een afkapwaarde van >5,2 aan i.p.v. 10 aan.<sup>20</sup>

Studies bevelen aan om VEN en ODV spiegels apart te rapporteren, omdat de somspiegel niet afwijkend hoeft te zijn.<sup>20,28-30</sup> Bij PMs en IMs is echter wel een toename van het aantal bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree en ernstige aritmieën).<sup>4,20,27-29</sup> Dit kan komen door de relatief hoge concentratie venlafaxine bij PMs. Er wordt ook gesuggereerd dat de inactieve metabolieten hieraan bijdragen.<sup>30</sup> PMs zijn vaker non-responder en zijn lastiger in te stellen.<sup>15,29,32</sup>

De metabole ratio (concentratie ODV / concentratie VEN) kan indicatief zijn voor het voorspellen van het genetisch profiel (tabel 1). Bij PMs zal de omzetting van VEN naar ODV langzaam verlopen waardoor de metabole ratio laag is. Bij UMs is de metabole ratio juist hoger. Een afwijkende metabole ratio kan ook veroorzaakt worden door de verandering van orgaanactiviteit, therapieontrouw, interacties en een foute afname (geen steady state, geen dalspiegel).<sup>5,31</sup>

### Andere factoren

- Geslacht: Bij vrouwen lijken er hogere spiegels teruggevonden te worden.<sup>19,25,33,34</sup> Bij gelijke gemiddelde dagdoseringen als mannen werden 24-30% hogere spiegels voor VEN en ODV gevonden.<sup>21,34</sup>
- Ouderen: Vier studies rapporteren dat patiënten ouder dan 60-65 jaar significant hogere spiegels hebben dan jongere patiënten. De studies corrigeren echter niet voor verminderde nier- en/of leverfunctie.<sup>18,19,21,33</sup> Een vijfde studie vond geen associatie tussen leeftijd en spiegels.<sup>25</sup> Vooral nog is dus onduidelijk of oudere leeftijd zelf leidt tot hogere spiegels.
- Gewicht: Twee studies rapporteerden geen invloed.<sup>35,36</sup> Een derde studie toonde wel lagere spiegels bij hogere BMI in jonge patiënten. In oudere patiënten was dit verschil niet significant.<sup>34</sup>
- Roken: Bij rokers werden 20% significant lagere ODV spiegels gevonden.<sup>18,21</sup> De auteurs suggereren dat CYP1A2 ook een rol kan spelen bij het metabolisme van venlafaxine.
- Intra-individuele variatie: Deze varieert van 20% - 87% voor VEN, ODV en de somspiegel.<sup>17,19</sup>

### Toxiciteit

Het metabolisme van venlafaxine is verzadigbaar, waardoor er bij een overdosering sprake is van non-lineaire kinetiek.<sup>37</sup> Als toxische somspiegel wordt >1000 µg/l<sup>14,37</sup> gerapporteerd en als potentieel fatale spiegel >3250 µg/l.<sup>38</sup>

### Achtergrondinformatie

Na een enkele orale dosis van venlafaxine directe afgifte wordt ten minste 92% geabsorbeerd.<sup>8</sup> De absolute biologische beschikbaarheid is 40% tot 45%. Na toediening van venlafaxine directe afgifte, treden piekplasmaconcentraties van VEN en ODV binnen respectievelijk 2 tot 3 uur op. Voor de capsules met verlengde afgifte, worden piekplasma-concentraties van VEN en ODV binnen respectievelijk 5,5 en 9 uur bereikt.<sup>2</sup> Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid.<sup>2</sup>

VEN en ODV worden minimaal aan humane plasma-eiwitten gebonden (27% en 30%, respectievelijk). Het verdelingsvolume van venlafaxine op steady-state is  $4,4 \pm 1,6$  l/kg na intraveneuze toediening.<sup>2</sup>

Na absorptie ondergaat venlafaxine een uitgebreide metabolisatie in de lever via CYP2D6. Venlafaxine wordt voornamelijk via de urine en in mindere mate via de feces uitgescheiden.<sup>14</sup>

De fabrikant geeft aan dat VEN en ODV een lineaire kinetiek vertonen over het doseringsbereik van 75 mg – 450 mg.<sup>2</sup> Vooral bij hogere doseringen in het voorgenoemde bereik vinden studies tegenstrijdige resultaten.<sup>16,19,21</sup> Echter studies corrigeren niet voor alle interfererende parameters, zoals ander medicatiegebruik, therapietrouw, polymorfismen en de juiste monsterafname.

### Interacties

De plasmaconcentratie van venlafaxine kan stijgen door cobicistat, efavirenz, HIV-protaseremmers en krachtige remmers van CYP2D6.

Bij gelijktijdig gebruik van MAO-remmers kan het serotoninesyndroom optreden.

Serotonerge toxiciteit kan optreden in combinatie met fentanyl, linezolid, methylthionine, oxycodon, pethidine of tramadol.

Bij gebruik van venlafaxine in combinatie met een NSAID, neemt het risico op maagbloedingen toe.

De bloedingsneiging kan toenemen bij gebruik van venlafaxine, hierdoor kan het effect van een cumarinederivaat worden versterkt.

Bij combinatie met een thiazide kan hyponatriëmie ontstaan.<sup>1</sup>

### PK parameters

	F <sup>2</sup> %	Cl <sup>23</sup> (ml/min/kg)	V <sup>14</sup> (l/kg)	t <sub>1/2</sub> , β <sup>8,14,15</sup> (uur)*	eiwit <sup>14,39</sup> %	Tmax <sup>24,39</sup> (uur)
VEN	40-45%	33,3	6,8 (4-12)	4-9	27	Gewoon: 2 Retard: 6,1 ± 1,4
ODV		3,33	4-6	11-13	30	Gewoon: 4 Retard: 9,2 ± 1,6

### Populatiemodellen

-

### Literatuur

1. KNMP Kennisbank. Informatarium Medicamentorum - Venlafaxine. <http://www.kennisbank.knmp.nl/index.asp>, geraadpleegd op 30-11-2018
2. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de Productkenmerken: Venlafaxine (diverse SPCs). [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), geraadpleegd op 30-11-2018

3. Ashley, C. and Currie, A. The renal drug handbook. Fifth edition 2018. ISBN-13: 978-1-138-62479-5
4. Gervasini G, Benitez J, Carrillo JA. Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(8):755-774.
5. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018 Jan;51(1-02):9-62
6. Laux G, Baumann P, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring of antidepressants-clinical aspects. *J Neural Transm Suppl* 2007;(72):261-267.
7. Sjoqvist F, Eliasson E. The convergence of conventional therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing in personalized medicine: focus on antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(6):899-902.
8. Ardakani YH, Foroumadi A, Rouini MR. Development and validation of a rapid HPLC-fluorescence method for simultaneous determination of venlafaxine and its major metabolites in human plasma. *Daru* 2010; 18(2):97-102.
9. Choong E, Rudaz S, Kottelat A, et al. Therapeutic drug monitoring of seven psychotropic drugs and four metabolites in human plasma by HPLC-MS. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 50(5):1000-1008.
10. Hicks DR, Wolaniuk D, Russell A, et al. A high-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in biological fluids. *Ther Drug Monit* 1994; 16(1):100-107.
11. Juan H, Zhiling Z, Huande L. Simultaneous determination of fluoxetine, citalopram, paroxetine, venlafaxine in plasma by high performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry (HPLC-MS/ESI). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005; 820(1):33-39.
12. Liu W, Cai HL, Li HD. HPLC-MS/ESI method for simultaneous determination of venlafaxine and its three metabolites in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 850(1-2):405-411.
13. Baumann P, Ulrich S, Eckermann G, et al. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7(3):231-247.
14. Wille SM, Cooreman SG, Neels HM, et al. Relevant issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45(1):25-89.
15. Veeffkind AH, Haffmans PM, Hoencamp E. Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. *Ther Drug Monit* 2000; 22(2):202-208.
16. Charlier C, Pinto E, Anseau M, et al. Venlafaxine: the relationship between dose, plasma concentration and clinical response in depressive patients. *J Psychopharmacol* 2002; 16(4):369-372.
17. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP, et al. Time course of clinical response to venlafaxine: relevance of plasma level and chirality. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59(12):883-891.
18. Reis M, Lundmark J, Bjork H, et al. Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002; 24(4):545-553.
19. Reis M, Aamo T, Spigset O, et al. Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit* 2009; 31(1):42-56.
20. Shams ME, Arneith B, Hiemke C, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31(5):493-502.
21. Unterecker S, Hiemke C, Greiner C, et al. The Effect of Age, Sex, Smoking and Co-Medication on Serum Levels of Venlafaxine and O-Desmethylvenlafaxine under Naturalistic Conditions. *Pharmacopsychiatry* 2012; [Epub ahead of print].
22. T. J. Stamm, D. Becker, L. M. Sondergeld. Prediction of Antidepressant Response to Venlafaxine by a Combination of Early Response Assessment and Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47(04/05): 174-179
23. Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Achtergrondinformatie Venlafaxine. <https://www.vergiftigingen.info>, geraadpleegd op 30-11-2018
24. Qin F, Li N, Qin T, et al. Simultaneous quantification of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human plasma by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application in a pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878(7-8):689-694.
25. McAlpine DE, Biernacka JM, Mrazek DA, et al. Effect of cytochrome P450 enzyme polymorphisms on pharmacokinetics of venlafaxine. *Ther Drug Monit* 2011; 33(1):14-20.
26. Looovers HM, Gregoor JG, Van der Baan FH, et al. Farmacogenetica in de psychiatrie: meer dan een onderzoekslijn. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2012; 37:34-38.
27. Van der Weide J, Van Baalen-Benedek EH, Kootstra-Ros JE. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. *Ther Drug Monit* 2005; 27(4):478-483.
28. Whyte EM, Romkes M, Mulsant BH, et al. CYP2D6 genotype and venlafaxine-XR concentrations in depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(6):542-549.
29. G-standaard Farmacogenetica: CYP2D6 Venlafaxine PM, IM en UM. [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl) (<http://www.kennisbank.knmp.nl/>), geraadpleegd op 25-10-2018.
30. Hermann M, Hendset M, Fosaas K, et al. Serum concentrations of venlafaxine and its metabolites O-desmethylvenlafaxine and N-desmethylvenlafaxine in heterozygous carriers of the CYP2D6\*3, \*4 or \*5 allele. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(5):483-487.
31. Preskorn SH. Understanding outliers on the usual dose-response curve: venlafaxine as a way to phenotype patients in terms of their CYP 2D6 status and why it matters. *J Psychiatr Pract* 2010; 16(1):46-49.
32. Looovers HM, Van Weelden MJM, Van der Weide J. Handleiding voor het toepassen van farmacogenetica in de psychiatrie: het ALERT protocol. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2011; 36:145-152.
33. Waade RB, Molden E, Refsum H, et al. Serum concentrations of antidepressants in the elderly. *Ther Drug Monit* 2012; 34(1):25-30.
34. Sigurdsson, H.P., Hefner, G., Ben-Omar, N. et al. Steady-state serum concentrations of venlafaxine in patients with late-life depression. Impact of age, sex and BMI. *J Neural Transm* (2015) 122: 721

35. Gex-Fabry M, Rudaz S, Balant-Gorgia AE, et al. Steady-state concentration of venlafaxine enantiomers: model-based analysis of between-patient variability. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58(5):323-331.
36. Unterecker S, Deckert J, Pfuhlmann B. No influence of body weight on serum levels of antidepressants. *Ther Drug Monit* 2011; 33(6):730-734.
37. Dart, R. C. *Medical Toxicology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004. ISBN 0 7817 2845 2.
38. Launiainen T, Rasanen I, Vuori E, et al. Fatal venlafaxine poisonings are associated with a high prevalence of drug interactions. *Int J Legal Med* 2011; 125(3):349-358.
39. Micromedex. Drugdex Evaluation - Venlafaxine. Thomson Inc. <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian> (<http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>), geraadpleegd 30-11-2018.
40. Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, et al. *Multidisciplinaire richtlijn depressie (3<sup>e</sup> revisie)*. Trimbo's instituut. 2013

## Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: Mw. Dr. F. Karapinar, ziekenhuis-apotheker in opleiding en Dhr. Drs. J.J.G. van den Heuvel, ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Maand Jaar.

## Bijlage

## Revisie