

Amitriptylin

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 3-(5,6-dihydrodibenzo[2,1-b:2',1'-f][7]annulen-11-ylidene)-N,

N-dimethylpropan-1-amine

Summenformel: C₂₀H₂₃N

Molekulargewicht: 277.4 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Trizyklisches Antidepressivum (TCA)

Wirkungsweise

Amitriptylin (AT) hemmt die präsynaptische Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin in etwa gleich stark; der aktive Metabolit Nortriptylin hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin stärker als die von Serotonin. AT hat antagonistische Eigenschaften an Serotonin-, α -Adreno-, m-Cholin- und Histaminrezeptoren. Durch diese Angriffsstellen hat AT eine antidepressive und sedierende Wirkkomponente.

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Das lipophile Amitriptylin wird nach oraler Applikation schnell absorbiert; maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach einer t_{max} von 3.6 Std. (2.2-4.7 Std.) erreicht. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe beträgt aufgrund eines hohen First-Pass-Effektes nur 45 (42.8-45.9) % [1,2]. *Distribution:* Das durchschnittliche Verteilungsvolumen liegt bei 1.35 ± 0.6l/kg [1]. *Metabolismus:* AT unterliegt einem extensiven hepatischen Metabolismus. Mittels N-Demethylierung wird AT unter Beteiligung von Cytochrom P4502D6 fast vollständig zu Nortriptylin (NT) metabolisiert, welches ebenfalls pharmakologisch aktiv ist. Weitere Metaboliten sind 10-Hydroxyamitriptylin und 10-Hydroxynortriptylin, diese beiden haben ein ähnliches Wirkprofil wie NT, sind jedoch weniger potent. NT wird durch Hydroxylierung in diverse weitere Metaboliten umgewandelt, welche nach Konjugation renal ausgeschieden werden [2,3]. *Elimination:* Die Eliminationshalbwertszeit von AT liegt bei 21.2. (12.9-36.1) Std. [1], diejenige von NT bei 32.9 ± 8.2 Std. [4]. Eine Studie zum Therapeutic Drug Monitoring von oral appliziertem Amitriptylin ergab signifikant höhere Plasmakonzentrationen bei Frauen (n=111) als bei Männern (n=84) sowohl von AT (119 ± 79.4 ng/ml vs. 88 ± 56.8ng/ml, p<0.01) als auch von NT (103 ± 78.7ng/ml vs. 80 ± 60.5ng/ml, p<0.05) bei durchschnittlich tieferen Tagesdosen (130 ± 49.1mg bei Frauen vs. 155 ± 54.4mg bei Männern) [5]. Eine Studie, bei der AT i.m. verabreicht wurde (120mg/d), fand keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Plasmakonzentrationen bei männlichen Patienten (AT+NT zusammen 128 ± 60ng/ml) und denen bei weiblichen (146 ± 68ng/ml) [6].

Schwangerschaft

Im humanen in vitro Plazentaperfusionsmodell fanden sich 7.7 ± 2.2% des infundierten AT und 5.7 ± 1.4% des NT im fetalen Blutkreislauf [7].

Stillzeit, gestillte Neugeborene, gestillte Kinder

Es existieren keine Kinetikstudien bei stillenden Frauen, jedoch wenige Fallbeispiele. Sie zeigen, dass sowohl AT als auch NT in die Muttermilch gelangen und dort mindestens so hohe Konzentrationen wie im mütterlichen Plasma erreichen können; bei den gestillten Kindern führen sie allerdings zu keinen messbaren Konzentrationen. Die Konzentrationen sind zwischen den beschriebenen Fällen aufgrund unterschiedlicher Nachweismethoden und Dosen jedoch nicht vergleichbar. Im 1980 publizierten Fallbeispiel wurden bei einer Stillenden 6 Wochen post partum

unter einer regelmässig eingenommenen Dosis von 100 mg Amitriptylin pro Tag 15 Std. nach Medikamenteneinnahme Plasma- und Milchproben gewonnen; die Konzentrationen im mütterlichen Plasma (P) betragen 141 ng/ml (AT) bzw. 86 ng/ml (NT) und in der Muttermilch (M) 151 ng/ml bzw. 59 ng/ml. 11 Tage später betragen die Konzentrationen 14 Std. nach Medikamenteneinnahme 83 ng/ml und 59 ng/ml (P) bzw. 135 ng/ml und 52 ng/ml (M); im zusätzlich untersuchten kindlichen Plasma wurden weder AT noch NT gefunden (Nachweisgrenze der Methode: 10 ng/ml) [8]. Der Quotient aus M und P (M/P) liegt in diesem Beispiel sowohl für AT als auch für NT über 1. Ein Fallbeispiel aus Dänemark (1982) mit einer AT-Therapie von 75 mg pro Tag zeigte der Dosis entsprechend etwas tiefere P und M, aber einen ähnlichen M/P (>1); im Plasma des Kindes wurden weder AT (Nachweisgrenze 5 ng/ml) noch NT (Nachweisgrenze 15 ng/ml) detektiert. Die Dosis der Mutter wurde schrittweise bis auf 25 mg/d reduziert; erneute Messungen ergaben für P je 19 ng/ml für AT und NT und für M 30 ng/ml für AT (kein Wert für NT bei einer Nachweisgrenze von 30 ng/ml) [9]. Bei einem Fallbeispiel aus Deutschland (1995) wurden bei der stillenden Mutter mit einer Amitriptylindosis von 175mg/Tag Plasmakonzentrationen von 71 ng/ml (AT) bzw. 87 ng/ml (NT) bestimmt; in der Muttermilch lagen die Konzentrationen tiefer als im Plasma (M/P 0.54 für AT bzw. 0.74 für NT) [10]. Zwei weitere Fallbeispiele stammen aus einer Studie, die Stillende mit TCA-Einnahme und deren Kinder untersucht hat (publiziert 1997). Die mütterliche Tagesdosis Amitriptylin betrug bei Fall 1 100 mg und bei Fall 2 175mg. Der M/P war in der Nachmilch in beiden Fällen 0.9; im Urin beider gestillten Kinder konnten weder AT noch aktive Metaboliten nachgewiesen werden (Nachweisgrenze 20 ng/ml) [11].

Anwendung

Amitriptylin wird primär zur Behandlung sämtlicher Formen von depressiven Erkrankungen eingesetzt; eine zweite wichtige Indikation sind chronische Schmerzen, die nicht auf die übliche Therapie ansprechen (Neuralgien nach Herpes Zoster, diabetische Neuropathie, Fibromyalgien, tumorbedingte Schmerzen; Migräne u.a.) [2,3].

Dosierung

Je nach Art und Schwere der Depression: Initial 50 mg pro Tag; schrittweise um 25 mg steigern auf 150 mg pro Tag [3].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

- Zentral dämpfende Wirkungen: Schläfrigkeit, Schwindel, Tremor und Kopfschmerzen
- Anticholinergische Effekte: Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Mydriasis, Verstopfung, Harnretention, Tachykardie u.a.
- Weitere häufige Nebenwirkungen: Übelkeit/Erbrechen, Verwirrtheit, vermehrtes Schwitzen, EKG-Veränderungen (z.B. QT-Intervall Verlängerungen) [2,3,4].

Schwangerschaft

- Es liegen nur sehr wenig Daten zur Anwendung von Amitriptylin in der Schwangerschaft vor. Unabhängig davon muss erwähnt werden, dass depressive Schwangere ohne medikamentöse antidepressive Behandlung ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen aufweisen [12].
- Eine retrospektive Studie zum Geburtsausgang bei Schwangeren mit Antidepressiva beinhaltete eine Analyse anhand des schwedischen Geburtenregisters (1995-2007): Frauen mit TCA-Einnahme seit

Schwangerschaftsbeginn (n=1662; davon n=379 mit AT) bzw. mit Beginn zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft (n=784; davon 158 mit AT) bzw. Schwangere mit SSRI (n=4809) bzw. ohne Antidepressiva-Einnahme (n=1'062'190). In der Gruppe mit einer späteren TCA-Einnahme hatten 87 Schwangere eine Entbindung vor der 37.SSW (OR = 2.36, 95% CI: 1.89-2.94) und 37 Kinder ein niedriges Geburtsgewicht (<2500 g) (OR = 1.39, 95% CI: 1.00-1.95); diese beiden Ereignisse waren häufiger als in der Gruppe mit einer späten SSRI-Therapie (356 Frühgeburten, OR = 1.46, 95% CI: 1.31-1.63 und 190 Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht, OR = 1.13, 95% CI: 0.97-1.63) [13].

Fetus

- Die unter „Schwangerschaft“ erwähnte Studie [13] untersuchte auch die Häufigkeit von Fehlbildungen: In den Gruppen mit TCA-Einnahme (früher und späterer Therapiebeginn) traten 77 schwere Fehlbildungen (OR = 1.36, 95% CI: 1.07-1.72), 30 nicht näher präzierte kardiale Defekte (OR = 1.63, 95% CI: 1.12-2.36) und 17 Septumdefekte (OR = 1.84, 95%CI: 1.13-2.97) auf. In der Gruppe mit Beginn der TCA-Einnahme spät in der Schwangerschaft (n=784, davon n=158 mit AT) traten die folgenden neonatalen Komplikationen häufiger auf: Hypoglykämie (50 Fälle, OR = 1.83, 95% CI: 1.38-2.44), respiratorische Probleme (83 Fälle, OR = 2.50, 95% CI: 1.99-3.14), tiefe Apgar Scores (keine Scores angegeben) 29 Fälle, OR = 2.75, 95% CI: 1.91-3.96) Ikterus (46 Fälle, OR = 1.39, 95% CI: 1.03-1.88).
- Eine prospektive Kohorten-Studie (publiziert 1997) mit Daten des Motherisk Program Toronto und 3 Behandlungsgruppen (n=80 mit TCA wovon n=29 mit Amitriptylin vs. n=55 mit Fluoxetin vs. n=84 Kontrollen) konnte keinen Effekt von AT auf die kognitive/sprachliche Entwicklung sowie das Verhalten der Kinder im Alter von 16-86 Monaten feststellen [14].

Neugeborene

Die unter dem Abschnitt „Pharmakokinetik“ erwähnten zwei Fallbeispiele aus der 1997 publizierte Studie [Yoshida 1997] wurden mittels der „Amiel-Tison Neurological Assessment“ und der „Bayley Scales of Infant Development“ untersucht. Das eine Kind, welches in der 36. SSW geboren wurde, war bereits vor Beginn der mütterlichen AT-Therapie leicht hypoton und lag im unteren Grenzbereich der Bayley Scales; das andere Kind zeigte keinerlei Abweichung von der Norm.

Stillzeit/Gestillte Kinder

In keinem der unter dem Abschnitt „Pharmakokinetik“ erwähnten Fallbeispiele [8,9-11] zeigten die gestillten Säuglinge Symptome, die mit Amitriptylin in Zusammenhang gebracht werden konnten.

Interaktionen

- Amitriptylin darf nicht gleichzeitig mit Mono-amino-oxidase-Inhibitoren angewendet werden (cave hyperpyretische Krisen und schwere Konvulsionen).
- Aufgrund eines möglichen Serotonin-Syndroms sollte die Kombination mit weiteren Serotonin verstärkenden Wirkstoffen vermieden werden.
- Da Amitriptylin über Cytochrom P4502D6 metabolisiert wird, sollte die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die dieses Enzymsystem beeinflussen oder ebenfalls durch dieses metabolisiert werden, mit Vorsicht erfolgen.
- Amitriptylin kann die Wirkung von ZNS-dämpfenden Substanzen (Alkohol, Barbiturate) verstärken.
- Vermieden werden sollte die Kombination mit Wirkstoffen, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z.B. Cisaprid, Antiarrhythmika, Neuroleptika).

- Die gleichzeitige Einnahme mit Cumarin-Derivaten wie z.B. Phenprocoumon sollte nur unter Überwachung der Blutgerinnung erfolgen, da die Wirkung durch Amitriptylin beeinflusst werden kann [3].

Kontraindikationen

- Kardiovaskuläre Erkrankungen (wie z.B. nach Myokardinfarkt oder bei angeborenem langen QT-Syndrom)
- Akuter Harnverhalt, (Prostatahypertrophie)
- Pylorusstenose, paralytischer Ileus, unbehandeltes Glaukom
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff [2,3].

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **American Academy of Pediatrics (AAP):** Classifies amitriptyline as a drug "whose effect on nursing infants is unknown but may be of concern" [15].
- **American Congress of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG):** "Advising these women to discontinue medication presents new risks associated with untreated or inadequately treated mental illness, such as poor adherence to prenatal care, inadequate nutrition, and increased alcohol and tobacco use" [12].
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC):** Category of maternal benefit to fetal risk: D [16]

Fachorganisationen

- **Embryotox:** Amitriptylin gehört zu den Mitteln der Wahl bei pharmakologisch therapiebedürftiger Depression in der Schwangerschaft und in der Stillzeit [17].
- **Food and Drug Administration (FDA):** Pregnancy category: C [15]
- **Australian Prescriber:** "Experts differ in their assessments of the relative risks of the antidepressants, but in general, SSRIs are preferred to tricyclic antidepressants, combined serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors and mirtazapine" [18].

Nicht verfügbar: DGGG, RCOG, SGGG

Empfehlung der SAPP

Bei einer geplanten Schwangerschaft ist Amitriptylin durch ein besser dokumentiertes Antidepressivum (z.B. ein SSRI) zu ersetzen; bereits eingetretene Schwangerschaften sollen mit Amitriptylin weiterbehandelt werden; das Risiko für Fehlbildungen scheint minimal zu sein, auf neonatale Adaptationsstörungen soll man jedoch vorbereitet sein.

Gegen eine Anwendung während der Stillzeit ist aufgrund der geringen oder fehlenden Konzentrationen im Blut des gestillten Kindes nichts einzuwenden.

Literatur

Guidelines

[12] ACOG: Armstrong C. ACOG Guidelines on Psychiatric Medication Use During Pregnancy and Lactation. Am Fam Physician 2008;78:772-8.

[16] SOGC: SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Principles of Human Teratology: Drug, chemical, and infectious exposure. J Obstet Gynaecol Can 2007;29:911-7.
<http://www.sogc.org/guidelines/documents/guiJOGC199CPG0711.pdf>

Cochrane Database Reviews

Keine existent

Metaanalysen

Keine existent

Epidemiologische Untersuchung

[13] Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med* 2010;40:1723-33.

Prospektive Kohortenstudie

[14] Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JGW, Kulin N, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336:258-62.

Fallbeispiele

[8] Bader TF, Newman K. Amitriptyline in human breast milk and the nursing infant's serum. *Am J Psychiatry* 1980;137:855-6.

[9] Brixen-Rasmussen L, Halgrener J, Jørgensen A. Amitriptyline and nortriptyline excretion in human breast milk. *Psychopharmacology* 1982;76:94-5.

[10] Breyer-Pfaff U, Nill K, Entenmann A, Gaertner HJ. Secretion of amitriptyline and metabolites into breast milk. *Am J Psychiatry* 1995;152:812-3.

[11] Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar C. Investigation of pharmacokinetics and of possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants in breast-milk. *J Affect Disord* 1997;43:225-37.

In vitro Studie

[7] Heikkinen T, Ekblad U, Laine K. Transplacental transfer of amitriptyline and nortriptyline in isolated perfused human placenta. *Psychopharmacology* 2001;153:450-54.

Pharmakokinetik

[1] Schulz P, Dick P, Blaschke TF, Hollister L. Discrepancies between pharmacokinetic studies of amitriptyline. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:257-68.

[2] Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging* 1996;8:459-76.

[4] Gupta SK, Shah JC, Hwang SS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of OROS[®] and immediate-release amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:71-8.

[5] Pfuhlmann B, Gerlach M, Burger R, Gonska S, Unterecker S, Jabs B, Riederer P, Deckert J. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants in everyday clinical practice. *J Neural Transm Suppl* 2007;287-96.

[6] Vandell S, Vandell B, Sandoz M, Allers G, Bechtel P, Volmat R. Clinical response and plasma concentration of amitriptyline and its metabolite nortriptyline. *Europ J Clin Pharmacol* 1978;14:185-90.

Fachinformationen

[3] Arzneimittelkompendium der Schweiz: <http://www.compendium.ch>

[15] <http://www.drugs.com/pregnancy/amitriptyline.html>

[17] Embryotox: <http://www.embryotox.de>

[18] Australian Prescriber: <http://www.australianprescriber.com/magazine/30/5/125/7>