Citalopram

Unter Berücksichtigung von Escitalopram

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-3H-2-benzofuran-5-carbonitrile
Summenformel: $C_{20}H_{21}FN_2O$
Molekulargewicht: 324.4 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Antidepressivum der Gruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI)
Citalopram ist ein Razemat; Escitalopram ist das S-Enantiomer des Razemates.

Wirkungsweise

Citalopram hemmt die präsynaptische neuronale Wiederaufnahme von Serotonin und verstärkt so die serotonerge synaptische Übertragung. Die Wiederaufnahme von Noradrenalin, Dopamin und Gammaaminobuttersäure wird nicht oder nur in geringem Masse beeinflusst [1]. Citalopram kann den Prolaktinplasmaspiegel erhöhen. Dieser Effekt beruht auf der Prolaktin-stimulierenden Wirkung von Serotonin und ist gemäss Herstellerangaben ohne klinische Bedeutung [2]. Dem S-Enantiomer (Escitalopram) wird die pharmakologische Wirksamkeit zugesprochen. Das R-Enantiomer ist nicht inaktiv, sondern wirkt der Serotonin-Anreicherung und den daraus folgenden pharmakologischen Eigenschaften des S-Enantiomers entgegen.

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ca. 80%. Maximale Blut- (Plasma-/Serum-) spiegel werden durchschnittlich nach 4 Std. und ein Gleichgewicht nach 1-2 Wochen erreicht. *Distribution:* Das Verteilungsvolumen wird mit 12.3 l/kg und die Proteinbindung mit < 80% angegeben. *Metabolismus*: Citalopram wird zu schwächer aktiven sowie inaktiven Metaboliten metabolisiert. Die Biotransformation von Citalopram zu dem wichtigsten aktiven Metaboliten Desmethylcitalopram wird durch die Isoenzyme CYP2C19 (ca. 60%), CYP3A4 (ca. 30%) und CYP2D6 (ca. 10%) bewirkt. *Elimination:* Citalopram wird mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich 33 Std. zum grössten Teil (85%) über die Leber eliminiert, die renale Ausscheidung beträgt ca. 15% [1,2].

Schwangerschaft

Der Quotient zwischen aktiven Metaboliten und Muttersubstanz ist bei Schwangeren signifikant erhöht [3,4]; dafür verantwortlich soll eine während der Schwangerschaft zunehmende Induktion der hepatischen Monooxygenasen sein. Bei guter Fettlöslichkeit und mittlerem Verteilungsvolumen passieren Citalopram und seine aktiven Metaboliten in relevantem Ausmass die Plazenta und erscheinen auch in der Muttermilch [5]. Der Quotient zwischen der **Nabelschnurblut-** und der mütterlichen Blutkonzentration soll für Citalopram im Bereich von 0.17-1.42 liegen und für die aktiven Metaboliten zwischen 0.5 und 1.00 betragen [6,7].

Stillzeit

Die Kinetik in der Stillzeit ist mit zahlreichen Untersuchungen, u.a. mit einer prospektiven Longitudinalstudie, gut belegt [3]. Übereinstimmend geht hervor, dass unter der Therapie mit 20 bzw. 40 mg Citalopram pro Tag die Konzentrationen in der Muttermilch (M), über denen im mütterlichen Plasma (P) liegen, allerdings variieren die

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

M/P-Quotienten je nach Untersuchung erheblich (Bereich 1-3) [3,8-11]. Einflussfaktoren sind u.a. die Bildung von Metaboliten und der Triglyzeridgehalt (TG) der Muttermilch; je höher der TG-Gehalt, desto höher die Muttermilchspiegel [8,11]. Im Blut des gestillten Neugeborenen finden sich tiefere Spiegel als bei der Mutter, mit steigendem Alter des Kindes und aufgrund der zunehmenden Metabolisierung nur noch Spuren (bei 2 Monaten < 5% der Konzentrationen der Mutter, selbst wenn die Mutter CYP2C19 Poor Metabolizer ist) [3,11].

Anwendung

Citalopram wird zur Therapie und Prophylaxe verschiedener Depressionsformen sowie bei Panikstörungen und Zwangserkrankungen eingesetzt.
Die unbehandelte Depression einer Schwangeren wird neben der Gefahr einer Verschlechterung der psychischen und physischen Gesundheit der Mutter auch mit Risiken wie Spontanabort, Frühgeburt, Präeklampsie und niedrigem Geburtsgewicht des Kindes in Verbindung gebracht [12,13]. SSRI gelten neben den Trizyklika derzeit als Mittel der Wahl bei der Behandlung pharmakologisch therapiebedürftiger Depressionen in der Schwangerschaft [14].

Dosierung

Schwangerschaft: 20-60 mg täglich peroral oder max. 20 mg/Std. parenteral. Diese Dosis liegt generell aufgrund des in der Schwangerschaft induzierten Metabolismus höher als bei Nichtschwangeren; im Allgemeinen ist im Laufe der Schwangerschaft eine Dosissteigerung vorzunehmen, idealerweise begleitet von einem Therapeutic Drug Monitoring (TDM) [15].
Postpartal: Nach der Schwangerschaft muss schrittweise die Dosis wieder reduziert werden.
Sonderfälle mit niedrigerer Anfangs- oder Dauerdosis: Bei eingeschränkter Leberfunktion bis max. 30 mg/Tag, bei verminderter Metabolisierung über CYP2C19 Dosisreduktion auf 10 mg/Tag in den ersten beiden Therapiewochen (cave erhöhte Prävalenz von Poor Metabolisern bei Nichtkaukasieren [16,17]).
Die volle Citalopramwirkung tritt nach 2-4 Wochen ein. Beim Absetzen ist eine schrittweise Dosisreduktion über mehrere Wochen nötig, um das Risiko von Entzugssymptomen zu verringern [2].

Unerwünschte Wirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

Am häufigsten werden Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes (Nausea) und des Nervensystems genannt.

Schwangere

Im Gegensatz zu den trizyklischen Antidepressiva haben Citalopram und andere SSRI keine oder nur geringe anticholinerge Nebenwirkungen, welche die in der SS häufig auftretende Obstipation verschlimmern [5].

Embryo/Fetus

Bisher konnte in drei Metaanalysen [13,18,19] (Evidenzlevel Ia) und mehreren Studien mit unterschiedlichem Design [12,20-26] (Evidenzlevel IIa und IIb) z.T. mit sehr grossen Fallzahlen kein erhöhtes Risiko für major malformations unter Citalopram bzw. Escitalopram nachgewiesen werden. Eine prospektive Kohortenstudie aus dem Dänischen Geburtsregister (1996-2003) findet ein erhöhtes Risiko für Herzseptumdefekte [22] (Evidenzlevel IIb), eine retrospektive Studie weist auf ein leicht erhöhtes

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Risiko für drei spezifische Fehlbildungen (Anenzephalie, Kraniosynostose, Omphalozele) unter SSRI Gabe in der Frühschwangerschaft hin [24] (Evidenzlevel IIb). Eine der Metaanalysen [13] (Evidenzlevel Ia) und eine spätere prospektive Kohortenstudie [20] (Evidenzlevel IIa) finden für die Anwendung von SSRI im ersten Trimenon ausserdem ein signifikant erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Alle erhöhten Risiken liegen aber stets unter 4%.

Neugeborene

Ob Escitalopram (oder ev. andere SSRI) das Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht erhöhen [20], kann nicht abschliessend gesagt werden, da auch unbehandelte Depressionen per se dieses Risiko erhöhen [12,13]. Verschiedene Studien an Schwangeren unter SSRI im dritten Trimenon zeigen eine Adaptationsstörung mit serotonergen Symptomen beim Neugeborenen: Übererregbarkeit, erhöhter Muskeltonus, Zittern, Schreckreaktionen, Hypoglykämie, Tremor, Schlaf- und Atemstörungen [12,27,28]. Diese Symptome werden in der Literatur separat von Entzugssymptomen diskutiert [3,27,29]; bei therapeutischen Blutkonzentrationen der Neugeborenen handelt es sich am ehesten um serotonerge Symptome. Je nach Dosierung treten diese gleich nach Geburt oder erst nach einer Latenzzeit von einigen Tagen auf und dauern wenige Tage bis mehrere Wochen an. Die Symptome sind in der Regel mild, die Neugeborenen bedürfen aber einer intensivierten Überwachung [27]. Die Inzidenz beträgt 2-3 von 10 exponierten Kindern. Retrospektive Evaluationen des National Health Registers der Skandinavischen Länder von 1996-2007 (1.6 Mio Neugeborene) bzw. des Schwedischen Medical Birth Registers von 1997-2005 finden ein 2.1 bzw. 2.4-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer persistierenden pulmonalen Hypertension beim Neugeborenen (PPHN) [30,31] nach SSRI Exposition (Evidenzlevel IIb). Eine andere retrospektiv angelegte Studie mit über 1100 exponierten Schwangeren, in welcher der Einsatz von SSRI im dritten Trimenon und die Entstehung einer PPHN untersucht wurde, findet keinen solchen Zusammenhang [32] (Evidenzlevel IIb). Eine grosse prospektive Studie zeigt ebenfalls kein erhöhtes Risiko für perinatale Komplikationen, aber ein 4-fach erhöhtes Risiko, dass das Neugeborene eine Intensivpflege beansprucht [12] (Evidenzlevel IIa). Zu bedenken ist weiterhin, dass beim Neugeborenen eine erhöhte Blutungsbereitschaft bestehen kann. Die Kinder sollten in einem Zentrum mit einer neonatologischen Abteilung zur Welt kommen.

Stillzeit, gestilltes Kind

Die in Kinetikuntersuchungen festgestellten tiefen Citalopram Milch- und kindlichen Plasmakonzentrationen [3] lassen keine Intoxikation der gestillten Kinder erwarten. Bei Auffälligkeiten jeglicher Art (Unruhe, Somnolenz) sollten die Kinder dem betreuenden Kinderarzt vorgestellt werden [14].

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber Citalopram. Nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern therapieren (Gefahr einer hypertensiven Krise) [2].

Interaktionen

Serotonerge Substanzen oder grosse Menge tryptophan- und tryptaminhaltiger Nahrungsergänzungsmittel bzw. Lebensmittel: Risiko für Serotonin-Syndrom [2].
Metoprolol: Verminderter Abbau aufgrund der Kompetition mit Citalopram um die abbauenden CYP2D6 Enzyme [2].

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** “The use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and selective norepinephrine reuptake inhibitors for the treatment of depression during pregnancy should be individualized based on their respective risks and benefits […]”. “The potential risk of SSRIs during pregnancy must be weighed against the risk of depression relapse if the medication is discontinued” [33].
- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG):** “There is never zero risk, but any women who finds it difficult to come off SSRI drugs because of the severity of their depression can be reassured that the five in 10,000 risk is very low […]”. “Patients who wish to discontinue or change their medication because they are pregnant, or wish to try for a pregnancy, should discuss this with their general practitioner” [34].
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC):** Gibt Empfehlungen basierend auf individuellen Risiko-Nutzen-Abklärungen [35].

Fachorganisation

- **Motherisk Program, Toronto:** “1. Ensure that diagnosis and symptoms warrant an antidepressant. 2. Ensure that the woman is on an appropriate dose that controls her symptom. In late pregnancy many women need more of the medication. 3. An ultrasound or fetal echocardiogram may detect cardiovascular malformations. 4. Never discontinue the drug “cold turkey” rather taper it off” [36].

Es liegen keine Empfehlungen vor von:
AAFP, CNGO, College of Family physicians Canada, DGGG, OEGGG, SGGG
ENTIS, European Teratology Society, Reprotox®

Empfehlung der SAPP
Citalopram (bzw. Escitalopram) gehört zu den gut untersuchten Antidepressiva in Schwangerschaft und Stillzeit, welches solchen mit wenig Langzeiterfahrung vorgezogen werden sollte.

Literatur

Metaanalysen/Systematischer Review
[13] Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. Reprod Toxicol 2006;22:571-5.
[18] Myles N, Newall H, Ward H, Large M.Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. Aust N Z J Psychiatry. 2013;47:1002-12.
[19] Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005;14:823-7.
[23] Bellantuono C, Migliarese G, Gentile S. Serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of major malformations: a systematic review. Hum Psychopharmacol 2007;22:121-8.

Prospektive Beobachtungsstudien/Kohortenstudien
[12] Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, Einarson A, Koren G. Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 2005;193:2004-9.
[20] Klieger-Grossmann C1, Weitzner B, Panchaud A, Pistelli A, Einarson T, Koren G, Einarson A

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Pregnancy outcomes following use of escitalopram: a prospective comparative cohort study. J Clin Pharmacol 2012;52:766-70.
[21] Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. Can J Psychiatry 2009;54:242-6.
[22] Pedersen LH1, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. BMJ 2009;339:b3569.
[25] Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. Am J Obstet Gynecol 2003;188:812–5.
[26] Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. JAMA 1998;279:609-10.
[29] Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptape inhibitors in term infants. Arch Pediatr Adoles Med 2006;160:173-6.

Fall-Kontroll-Studie

[24] Alwan S. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 2007;356;2684-92.

Retrospektive Studien/Analysen

[28] Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. Lancet 2005;365:482-7
[30] Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Furu K, Gissler M, Nielsen RB, Nørgaard M, Stephansson O, Valdimarsdottir U, Zoega H, Haglund B Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. BMJ 2012;344:d8012.
[31] Källén B, Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:801-6.
[32] Andrade SE, McPhillips H, Loren D, Raebel MA, Lane K, Livingston J, Boudreau DM, Smith DH, Davis RL, Willy ME, Platt R. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:246-52.

Pharmakokinetik und –genetik

[3] Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K. Citalopram in pregnancy and lactation. Clin Pharmacol Ther 2002;72:184-91.
[4] Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. J Clin Psychiatry 2008;69:633-4.
[6] Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D. Placental passage of antidepressant medications. Am J Psychiatry 2003;160:993-6.
[7] Rampono J, Simmer K, Ilett KF, Hackett LP, Doherty DA, Elliot R, Kok CH, Coenen A, Forman T. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. Pharmacopsychiatry 2009;42:95-100.
[8] Spigset O, Carieborg L, Ohman R, Norström A. Excretion of citalopram in breast milk. Br J Clin Pharmacol 1997;44:295-8.
[9] Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, Wisner L. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk and nursing infants. Am J Psychiatry 2004;161:1066-78.
[10] Franssen EJF, Mejis V, Ettaher F, Valerio PG, Keessen M, Lameijer W. Citalopram serum and milk levels in mother and infant during lactation. Ther Drug Monit 2006;28:2-4.
[11] Berle JO, Steen VM, Aamo TO, Breilid H, Zahlsen K, Sgigset O. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome P450 genotypes. J Clin Psychiatry 2004;65:1228-34.
[16] Nakamura K, Goto F, Ray WA, McAllister CB, Jacqz E, Wilkinson GR, Branch RA. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther 1985;38:402-8.
[17] Jurima M, Inaba T, Kadar D, Kalow W. Genetic polymorphism of mephenytoin p(4`)-hydroxylation: difference between Orientals and Caucasians. Br J Clin Pharmacol 1985;19:483-7.

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Reviews
[5] Jéquier M, Rothuizen LE, Buclin T, Hohlfeld P, Tolsa JP, Tabin R. Intrauterine SSRI-Exposition und neonatales Entzugssyndrom: Ist die Erfassung der behandelten Mütter und die Überwachung der psychomotorischen Entwicklung der Kinder notwendig? Paediatrica 2006;17:38-41.
[15] Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical ecommendations for therapeutic drug monitoring. J Clin Psychopharmacol 2014;34:244-55.
[27] Moses-Kolko EL, Wisner KL, Price JC, Berga SL, Drevets WC, Hanusa BH, Loucks TL, Meltzer CC. Serotonin Reuptake Inhibitors: Literature Review and implications for clinical applications. JAMA 2005;293:2372-83.

Fachbuch
[1] Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Fachinformationen
[2] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch

Empfehlungen
[14] Embryotox: http://www.embryotox.de/citalopram.html
[33] ACOG: ACOG Committee Opinion No. 354: Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. Obstet Gynecol 2006;108:1601-3.
http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr12-01-06-1.cfm
[34] RCOG: RCOG Statement on the New England Journal of Medicine article on the risks of birth defects after exposure.
http://www.rcog.org.uk/what-we-do/campaigning-and-opinions/statement/rcog-statement-new-england-journal-medicine-article-ri
[35] SOCG: Principles of human teratology: drug, chemical, and infectious exposure. http://www.sogc.org/guidelines/documents/guiJOGC199CPG0711.pdf
[36] Motherisk Program: Counseling pregnant women who are treated with paroxetine. http://www.motherisk.org/prof/updatesDetail.jsp?content_id=735

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford http://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum
31.12.2015 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): AH, UM

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.