Sertralin

Charakterisierung

IUPAC (englisch): (1S,4S)-4-(3,4-dichlorophenyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine
Summenformel: $C_{17}H_{17}Cl_2N$
Molekulargewicht: 342.7 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Antidepressivum der Gruppe der SelektivenSerotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI)

Wirkungsweise

Sertralin hemmt die präsynaptische neuronale Wiederaufnahme von Serotonin und verstärkt so die serotonerge synaptische Übertragung. Zusätzlich wird die Serotonin-Aufnahme in die menschlichen Thrombozyten gehemmt. Sertralin hat gemäss Herstellerangaben keine Affinität zu cholinergen, serotoninergen, dopaminergen, adrenergen, histaminergen, GABA- oder Benzodiazepin-Rezeptoren [1,2].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Maximale Plasmakonzentrationen (Cmax) werden durchschnittlich nach 4.5-8.4 Std. und eine Gleichgewichtskonzentration bei einmal täglicher Einnahme nach einer Woche erreicht. *Distribution:* Das Verteilungsvolumen wird mit 20 l/kg und die Proteinbindung mit >98% angegeben. *Metabolismus:* Sertralin unterliegt einem ausgeprägten hepatischen First-Pass-Effekt durch das Cytochrom P450-Enzymsystem. Beteiligte Isoenzyme sind CYP 2D6 und CYP 3A4. N-Desmethylsertralin, der Hauptmetabolit von Sertralin, zeigt in vivo nur eine schwache antidepressive Wirksamkeit. Sertralin und N-Desmethylsertralin werden durch oxidative Desaminierung und anschliessende Reduktion, Hydroxylierung und Glucuronidierung metabolisiert. *Elimination*: Die terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit von N-Desmethylsertralin beträgt 62-104 Stunden. Die Metaboliten werden zu gleichen Teilen in Urin und Stuhl ausgeschieden. Weniger als 0.2% werden unverändert renal ausgeschieden [1,3].

Schwangerschaft

Eine einzige Kinetikuntersuchung bei Schwangeren liegt bisher vor: Im letzten Trimenon waren die maximale Plasmakonzentration (Cmax) und die Fläche unter der Kurve (AUC) von Sertralin am tiefsten; die Unterschiede waren jedoch aufgrund der interindivuellen Schwankungen und der Kollektivgrösse (n=6) nicht signifikant [4]. Im Nabelschnurblut beträgt die Sertralinkonzentration 70-85% der mütterlichen [5].

Stillzeit

Sertralin geht in die Muttermilch über, ist im Blut des gestillten Kindes aber nur in sehr geringen Konzentrationen oder gar nicht nachweisbar [6-9].

Anwendung

Sertralin ist (in CH) zur Therapie und Prophylaxe verschiedener Depressionsformen sowie bei Panikstörungen, Zwangserkrankungen und posttraumatischer Belastungsstörung zugelassen [1]. SSRI können aufgrund des nicht erhöhten Risikos für Fehlbildungen (siehe UAW) neben den Trizyklika als Mittel der Wahl bei der Behandlung pharmakologisch therapiebedürftiger Depressionen in der Schwangerschaft betrachtet werden; in diesem Sinne werden sie auch in Fachinformationen empfohlen [10].

© 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.

Zu beachten ist, dass die unbehandelte Depression einer Schwangeren die Gefahr einer Verschlechterung der psychischen und physischen Gesundheit der Mutter und damit auch Risiken wie Spontanabort, Frühgeburt, Präeklampsie und geringes Geburtsgewicht des Kindes birgt [11,12].

Dosierung
Zu Therapiebeginn und als übliche therapeutische Dosis werden einmal täglich 50 mg empfohlen. Bei ungenügender Wirksamkeit kann in wöchentlichen Schritten von bis zu 50 mg auf die maximal empfohlene Tagesdosis von 200 mg gesteigert werden. In der Schwangerschaft kann eine Dosiserhöhung notwendig werden [4,13].

Unerwünschte Wirkungen (UAW)
Schwangerschaftsunspezifisch
Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Schwindel (bis 17%), Tremor (bis 11%), reduzierte Libido (bis 11%), Fatigue (bis 16%) und Schlaflosigkeit (bis 28%), Schwitzen (3-11%), gastrointestinale Beschwerden (Bauchschmerz, Diarrhoe, Obstipation, Dyspepsie, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen). Myalgie, Palpitationen und Brustschmerz treten bei 1% der Behandelten auf [14]. Unter Sertralin allein, meist aber in Kombination mit anderen serotonergen Substanzen, kann es zu einem Serotoninsyndrom kommen.
Schwangere
Im Gegensatz zu den trizyklischen Antidepressiva haben Sertralin und andere SSRI keine anticholinergen Nebenwirkungen, welche die in der Schwangerschaft typischen Symptome wie Obstipation verstärken könnten und zeigen bei Überdosierung ein breiteres Sicherheitsprofil [15].
Embyro/Fetus
Bisher wurde in drei Metaanalysen [13,16,17] (Evidenzlevel Ia) und mehreren Studien mit unterschiedlichem Design [18-23] (Evidenzlevel IIa und IIb) kein über die Basisrate in der Allgemeinbevölkerung erhöhtes teratogenes Risiko für Sertralin nachgewiesen. Eine prospektive Kohortenstudie aus dem Dänischen Geburtsregister (1996-2003) findet ein erhöhtes Risiko für Herzseptumdefekte [19] (Evidenzlevel Iia), eine retrospektive Studie deutet auf ein leicht erhöhtes Risiko für drei spezifische Fehlbildungen (Anenzephalie, Kraniosynostose, Omphalozele) nach SSRI Gabe in der Frühschwangerschaft hin [23] (Evidenzlevel IIb). Eine der Metaanalysen [13] findet für die Anwendung von SSRI im ersten Trimenon ausserdem ein signifikant erhöhtes Risiko für Spontanaborte (Evidenzlevel Ia). Eine abschliessende Assoziation von Fehlbildungen mit einer SSRI Einnahme im ersten Trimenon ist aufgrund der aktuellen Datenlage jedoch nicht gegeben.
Neugeborene
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 [5,24,25]. Diese Symptome werden in der Literatur separat von Entzugssymptomen diskutiert [25,26]; am ehesten handelt es sich 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 Inzidenz beträgt 2-3 von 10 exponierten Kindern. Die Symptome sind in der Regel mild, die Neugeborenen bedürfen manchmal aber auch einer intensivierten Überwachung [25].

© 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.

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) nach SSRI Exposition [26,27] (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 [28] (Evidenzlevel IIb). Allgemein gilt für Neugeborene nach intrauteriner SSRI Exposition ein erhöhtes Risiko für eine Intensivüberwachung [14]. Zu bedenken ist weiterhin, dass beim Neugeborenen möglicherweise eine erhöhte Blutungsbereitschaft bestehen kann.

Stillzeit, gestillte Neugeborene

Die in Kinetikuntersuchungen festgestellten tiefen Sertralin Milch- und kindlichen Plasmakonzentrationen [6-9] lassen keine Intoxikation der gestillten Kinder erwarten. Bei Auffälligkeiten jeglicher Art, (Unruhe, Somnolenz) sollten die Kinder dem betreuenden Kinderarzt vorgestellt werden [14].

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit. Kombination mit MAO-Hemmern oder Pimozid. Unzureichend eingestellte Epilepsie, schwerer Leberschaden (Klassifizierung: Child C). Cave Alkoholgehalt der flüssigen Formulierung, die bei gleichzeitiger Behandlung mit Disulfiram kontraindiziert ist [1].

Interaktionen

Serotonerge Substanzen oder grosse Menge tryptophan- und tryptaminhaltiger Lebensmittel: Risiko für Serotonin-Syndrom. NSAR und andere, die Blutgerinnung beeinflussende Substanzen wie Cumarine, können die erhöhte Blutungsgefahr unter SSRI verstärken [29].

Empfehlungen von Fachgesellschaften

- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): "**The potential risks associated with SSRI use throughout pregnancy must be considered in the context of the risk of relapse of depression if maintenance treatment is discontinued […] and treatment with all SSRIs or selective norepinephrine reuptake inhibitors or both during pregnancy has to be individualized" [30].
- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG):** "Any woman who finds it difficult to come off SSRI drugs because of the severity of her 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" [31].
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC**): Gibt Empfehlungen basierend auf individuellen Risiko-Nutzen-Abklärungen [32].

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 symptoms. 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" [33].

Es liegen keine Empfehlungen vor von:

© 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.

AAFP, CNGO, College of Family physicians Canada, DGGG, OEGGG, SGGG; ENTIS, European Teratology Society, Reprotox®

Empfehlung der SAPP
Sertralin gehört zu den gut untersuchten Antidepressiva in Schwangerschaft und Stillzeit, welches solchen mit wenig Langzeiterfahrung vorgezogen werden sollte.

Literatur

Metaanalysen/Systematische Reviews
[11] 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.
[16] 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.
[17] 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.
[20] 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.
[18] 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.
[19] 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.
[21] 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.
[22] 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.
[26] Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. Arch Pediatr Adoles Med 2006;160:173-6.

Fall-Kontroll-Studie
[23] 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 [24] 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(9458): 482-7.
[26] 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.
[27] Källén BA, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:801-6.
[28] 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.

© 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.

Pharmakokinetik
[3] Van Harten J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Pharmacokinet 1993;24:203-20.
[4] Freeman MP, Nolan PE Jr, Davis MF, Anthony M, Fried K, Fankhauser M, Woosley RL, Moreno F. Pharmacokinetics of sertraline across pregnancy and postpartum. J Clin Psychopharmacol 2008 28:646-53.
[5] 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.
[6] 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.
[7] 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.
[8] Kristensen JH, Ilett KF, Dusci LJ, Hackett LP, Yapp P, Wojnar-Horton RE, Roberts MJ, Paech M. Distribution and excretion of sertraline and N-desmethylsertraline in human milk. Br J Clin Pharmacol 1998;45:453-7.
[9] Wisner KL, Perel JM, Blumer J. Serum sertraline and N-desmethylsertraline levels in breastfeeding mother-infant pairs. Am J Psychiatry 1998;155:690-2.
[13] 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.

Reviews
[29] Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS: Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. J Clin Psychiatry 2010;71:1565-75.
[15] 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.
[25] 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.

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

Fachinformationen
[1] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch
[14] Physicians' Desk Reference (PDR): Medical Economics Data Production Company, Monographie Sertralin. http://www.pdr.net

Empfehlungen
[10] Embryotox: http://www.embryotox.de/sertralin.html
[30] 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
[31] 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
[32] SOGC: Principles of human teratology: drug, chemical, and infectious exposure. http://www.sogc.org/guidelines/documents/guiJOGC199CPG0711.pdf
[33] Motherisk Program: Counseling pregnant women who are treated with paroxetine. http://www.motherisk.org/prof/updatesDetail.jsp?content_id=735

© 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.

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.