

## Indicatie

Behandeling van depressieve episodes en een (sociale) angststoornis.(1,2)

Sertraline is ook geregistreerd voor een paniekstoornis, met of zonder agorafobie, een obsessieve compulsieve stoornis en posttraumatische stressstoornis.

Deze indicaties worden hier niet besproken.

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Sertraline** wordt door Ephor als middel van voorkeur geadviseerd binnen de groep van selectieve serotonine reuptake inhibitors voor de behandeling van depressieve episodes bij ouderen vanwege een aangetoond effect bij (kwetsbare) ouderen, een middel groot interactiepotentieel en een goed gebruiksgemak.(3)

**Citalopram** is ook middel van voorkeur binnen deze groep.(3)

Het effect van sertraline bij patiënten met depressie en dementie is vergelijkbaar met placebo en wordt daarom niet aanbevolen.(4)

**Sertraline** wordt door Ephor als middel van voorkeur geadviseerd binnen de groep van selectieve serotonine reuptake inhibitors voor de behandeling van een angststoornis bij ouderen vanwege een aangetoond effect bij ouderen, een middel groot interactiepotentieel en een goed gebruiksgemak.

### Dosering:

**Depressie:** geen dosisaanpassing bij ouderen. Startdosis 50 mg/dag, indien nodig verhogen met tussenpozen van minimaal 1 week met 50 mg/dag, maximaal 200 mg/dag.

**Angst:** geen dosisaanpassing bij ouderen. Startdosis 25 mg/dag, indien nodig verhogen tot 50 mg/dag, maximaal 200 mg 1x daags.

**Gebruiksgemak:** 1x daagse inname, de tablet mag worden fijngemalen.

**Stopinformatie:** de dosis geleidelijk verlagen over een periode van tenminste één tot twee weken om het risico op onttrekkingsverschijnselen te verminderen.(1,5)

**Ervaring:** er zijn een middel groot (>700) aantal oude patiënten met sertraline in RCTs bestudeerd.

### Effectiviteit:

#### Depressie:

Sertraline 50-100mg per dag werd bij 360 depressieve ouderen (leeftijd 70±6.8 jaar) gedurende acht weken vergeleken met placebo (n=368, leeftijd 70±6.6 jaar). Op de HDRS<sub>17</sub> en Clinical Global Impression severity score was sertraline significant (p=0.01, resp. p=0.009) effectiever dan placebo. Het verschil in respons, gedefinieerd als een daling op de HAM-D van 50% of groter, was bij sertraline 35% en bij placebo 26% van de patiënten.(6)

Sertraline (70 mg) was bij 107 patiënten (leeftijd: 80±8 jaar) met depressie en dementie niet significant verschillend in de afname op de Cornell Schaal voor Depressie bij Dementie (CSDD score) met mirtazapine (24 mg, n=108, leeftijd: 79±8 jaar, p=0,11) en met placebo (n=111, leeftijd: 79±9 jaar, p=0.10).(4)

Gedurende tien weken werd de effectiviteit van sertraline (<100 mg per dag) bij 25 depressieve kwetsbare ouderen, wonend in een verpleeghuis, (leeftijd 84±10) vergeleken met venlafaxine (<150 mg per dag) bij 27 patiënten (leeftijd 81±11 jaar). Van de met sertraline behandelde patiënten was 50% zeer sterk verbeterd, 25% veel verbeterd, 20% licht verbeterd en 5% verslechterd. Met venlafaxine was 20% zeer sterk verbeterd, 60% veel verbeterd en 20% onveranderd (p=0.04).(7)

Sertraline (50-100 mg) (n=42, leeftijd 74±4 jaar) gaf vanaf week 6 tot en met het eindpunt bij groter aantal patiënten een significante (p<0.05) daling van 50% op de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D score) in vergelijking met fluoxetine (20-40 mg, (n=33, leeftijd 75±5jaar).(8)

Sertraline (50-100 mg, n=117 met leeftijd 68±5 jaar) en fluoxetine (20-40 mg, n=119, leeftijd 67±6 jaar, 51% vrouw) gaven een significante (p<0,01) verbetering in gemiddelde daling van de totale Ham-D scores (-11,3) voor zowel sertraline als fluoxetine. Bij het gebruik van sertraline werd een statistisch significante cognitieve verbetering aangetoond na 6 weken (p=0,002) vergeleken met fluoxetine.(9)

Sertraline 150mg werd (n=39) gedurende zeven weken vergeleken bij 45 depressieve ouderen (leeftijd 68±6 jaar) met fluvoxamine 200 mg (n=39, leeftijd 68±4). Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de sertraline- en fluvoxaminegroep 55,6% respectievelijk 71,8% niet significant (p=0.12) verschillend.(10)

#### **Angst:**

Sertraline (50-100 mg, n=21, leeftijd 67±4 jaar) en buspiron (10-15mg, n=25, leeftijd 66±4 jaar) met een gegeneraliseerde angststoornis gaven na 8 weken een significante afname (p<0,001) in de gemiddelde Hamilton Rating Scale for Anxiety (HRSA) score voor beide middelen.(11)

Sertraline (75 mg/dag) met deanxit, bestaande uit melitracen (10 mg) en flupentixol (0.5 mg) per dag, werd bij 39 patiënten (leeftijd: 63±13 jaar) met depressie en angst vergeleken met het gebruik van sertraline (75 mg) plus placebo bij 39 patiënten (leeftijd: 62±13 jaar). Aan het einde van de studie was er geen statisch significant verschil op de HAM-D of de HRSA score tussen de middelen.(12)

**Bijwerkingen:** diarree, hoofdpijn, misselijkheid, sufheid, tremor en moeheid treden significant vaker op ten opzichte van placebo.(6)

Bij patiënten van gemiddeld 80 jaar met depressie en dementie was misselijkheid de meest voorkomende bijwerking.(4)

Het valrisico is significant verhoogd vergeleken met jongere patiënten.(13)

Zeer vaak (>10%) komen daarnaast duizeligheid of een droge mond voor.(1,2)

**Interactiepotentieel:** middel groot met circa 10 geneesmiddelen(groepen).

**Farmacokinetiek:** voor sertraline kan bij ouderen de klaring en de eliminatie snelheidsconstante lager zijn, maar het farmacokinetische profiel is niet significant verschillend.(1,14-16)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

**Depressie:** geen dosisaanpassing bij ouderen. Startdosis 1 x daags een tablet (50 mg). De dosis kan 's ochtends of 's avonds worden ingenomen. Indien nodig verhogen met tussenpozen van minimaal 1 week met 50 mg 1x daags, maximaal 200 mg 1x daags.

**Angst:** geen dosisaanpassing bij ouderen. Startdosis 1 x daags 25 mg (een halve tablet van 50 mg). Indien nodig verhogen tot 1x daags een tablet van 50 mg, maximaal 200 mg 1x daags.

**Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:** lager of minder frequent doseren.(1,2)

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** lager of minder frequent doseren. Bij ernstige leverfunctiestoornissen dient sertraline niet gebruikt te worden.(1,2)

### **Gebruiksgemak**

#### **Doseringsfrequentie en toediening**

Depressie: begindosering 1 x daags een tablet (50 mg). De dosis kan 's ochtends of 's avonds worden ingenomen.

Angst: begindosering 1 x daags een tablet (25 mg). Indien nodig verhogen tot 50 mg 1x daags, maximaal 200 mg 1x daags.

Tablet fijnmalen: ja.

**Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Niet bekend.

### **Stoppen van de medicatie**

**Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Als de behandeling met sertraline wordt gestopt, dient de dosis geleidelijk te worden verlaagd over een periode van tenminste één tot twee weken om het risico op onttrekkingsverschijnselen te verminderen. Indien zich ondraaglijke symptomen voordoen na een dosisverlaging of na afbreken van de behandeling, kan worden overwogen om de eerder voorgeschreven dosis te hervatten. Vervolgens kan de arts doorgaan met het verlagen van de dosis, maar in een geleidelijker tempo.(1,5)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Meer dan 700 oudere patiënten (> 65 jaar) hebben deelgenomen aan gecontroleerde studies.

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-database 2017)**

65-70 jaar: 2.936 mannen en 5.477 vrouwen.

≥75 jaar: 1.756 mannen en 4.014 vrouwen.

Sertraline is sinds 1994 in de handel.

## **Effectiviteit**

### **Depressie:**

Sertraline 50-100mg per dag werd bij 360 depressieve ouderen (leeftijd 70±6.8 jaar, 54% vrouw) gedurende acht weken vergeleken met placebo (n=368, leeftijd 70±6.6 jaar, 58% vrouw). De daling van baseline tot het eind van de studie na 8 weken bedroeg in de intention-to-treat analyse op de HDRS17 -7,4 bij sertraline en -6,6 bij placebo (p=0.01), op de CGI severity score -1,0 met sertraline en -0,8 bij placebo (p=0.009). Het verschil in respons, gedefinieerd als een daling op de HAM-D van 50% of groter, was bij sertraline 35% en bij placebo 26% van de patiënten.(6)

Bij 107 patiënten (gemiddelde leeftijd: 80±8 jaar, 68% vrouw) met depressie en dementie is het gebruik van sertraline (70 mg) vergeleken met 108 patiënten met mirtazapine (24 mg, gemiddelde leeftijd: 79±8 jaar, 71% vrouw) en 111 met placebo (gemiddelde leeftijd: 79±9 jaar, 64% vrouw). Afname in depressie op de Cornell Schaal voor Depressie bij Dementie (CSDD score) was vergelijkbaar voor sertraline (gemiddeld verschil ten opzichte van placebo: 1,17 95% BI 0,23-2,58, p=0.10), tussen placebo en mirtazapine (0,01 95% BI -1,37-1,38, p=0,99) en tussen de mirtazapine en sertraline groep (1,16 95% BI -0,25-2,57, p=0,11).(4)

Gedurende tien weken werd de effectiviteit van sertraline (<100 mg per dag) bij 25 depressieve kwetsbare ouderen, wonend in een verpleeghuis, (leeftijd 84±10) vergeleken met venlafaxine (<150 mg per dag) bij 27 patiënten (leeftijd 81±11 jaar). Van de met sertraline behandelde patiënten was 50% zeer sterk verbeterd, 25% veel verbeterd, 20% licht verbeterd en 5% verslechterd. Met venlafaxine was 20% zeer sterk verbeterd, 60% veel verbeterd en 20% onveranderd (p=0.04).(7) De aantallen zijn echter te klein om duidelijke conclusies te kunnen trekken.

Het gebruik van sertraline (50 mg/dag gedurende 4 weken, daarna getitreerd tot 100 mg) bij 42 patiënten (gemiddelde leeftijd 4±4 jaar, 57% vrouw) is vergeleken met fluoxetine (20 mg/dag gedurende 4 weken, daarna getitreerd tot 40 mg) bij 33 ouderen (gemiddelde leeftijd 75±5jaar, 48% vrouw). Een daling van 50% op de Ham-D score van baseline tot eindpunt werd vanaf week 6 tot en met het eindpunt bij een significant (p<0.05) groter aantal patiënten bereikt bij het gebruik van sertraline (58,5%) vergeleken met fluoxetine (42,4%). Het percentage patiënten in remissie (HAM-D score <7) bedroeg voor sertraline 32% en voor fluoxetine 18% (NS, p=0,27). Statistisch

significante verschillen in het voordeel van sertraline werd aangetoond met een kwaliteit van leven test (Q-LES-Q test) voor de onderwerpen: fysieke gezondheid ( $p=0,03$ ) en psychologische gezondheid ( $p=0,03$ ).<sup>(8)</sup>

Sertraline (50-100 mg,  $n=117$  met gemiddelde leeftijd  $68\pm 5$  jaar, 63% vrouw) en fluoxetine (20-40 mg,  $n=119$  met gemiddelde leeftijd  $67\pm 6$  jaar, 51% vrouw) gaven een significante ( $p<0,01$ ) verbetering in gemiddelde daling van de totale Ham-D scores (-11,3) voor zowel sertraline als fluoxetine. Beide middelen zorgden voor een goede respons: sertraline (73%) en fluoxetine (71%). Na 12 weken had bij het gebruik van sertraline (45%) en fluoxetine (46%) een vergelijkbaar percentage patiënten verminderde ziekteverschijnselen (Ham-D score  $<10$ ). Bij het gebruik van sertraline werd een statistisch significante cognitieve verbetering aangetoond na 6 weken ( $p=0,002$ ) vergeleken met fluoxetine en een trend richting een significant verschil ( $p=0,061$ ) na 8 weken.<sup>(9)</sup>

Sertraline 150mg werd gedurende zeven weken vergeleken bij 45 depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd  $68\pm 6$  jaar, 82% vrouw) met fluvoxamine 200 mg ( $n=39$ , leeftijd  $68\pm 4$ , 62% vrouw). Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de sertraline- en fluvoxaminegroep 55,6% respectievelijk 71,8% niet significant ( $p=0,12$ ) verschillend.<sup>(10)</sup>

Bij 50 oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 89 jaar, range 80-98) met dementie is in een prospectieve open label studie het gebruik van sertraline (50-150 mg,  $n=11$ ), fluoxetine (10-20 mg,  $n=23$ ) en paroxetine (10-20 mg,  $n=16$ ) bestudeerd. Er waren geen significante verschillen in respons voor een van de antidepressiva, 42% van de patiënten had een meer dan 50% reductie in Ham-D score na 12 weken. Van deze 50 patiënten waren er patiënten met ernstige dementie (93%), ziekte van Alzheimer (8%), vasculaire dementie (6%) of een andere centrale zenuwstelsel ziekten (83%).<sup>(11)</sup>

### **Angst:**

Sertraline (50-100 mg) is gedurende 8 weken vergeleken met buspiron (10-15 mg) bij respectievelijk 21 patiënten (gemiddelde leeftijd  $67\pm 4$  jaar, 48% vrouw) en 25 patiënten (gemiddelde leeftijd  $66\pm 4$  jaar, 64% vrouw) met een gegeneraliseerde angststoornis. Zowel bij het gebruik van sertraline ( $p<0,001$ ) als buspiron ( $p<0,001$ ) was er een significante afname van de gemiddelde Hamilton Rating Scale for Anxiety (HRSA) score.<sup>(7)</sup> Het verschil in verbetering van de HRSA score over 8 weken was groter bij buspiron (van 15,7 naar 7,5) in vergelijking met sertraline (van 13,1 naar 7,5) maar het verschil was niet significant ( $p=0,29$ ).<sup>(12)</sup>

Sertraline (75 mg/dag) plus deanxit, bestaande uit het antidepressivum melitracen (10 mg) en antipsychoticum flupentixol (0.5 mg) per dag, werd bij 39 patiënten (gemiddelde leeftijd:  $63\pm 13$  jaar, 66% vrouw) met depressie en angst vergeleken met het gebruik van sertraline (75 mg) plus placebo bij 39 patiënten (gemiddelde leeftijd:  $62\pm 13$  jaar, 60% vrouw). Aan het einde van de studie was er geen statisch significant verschil op de HAM-D of de HRSA score tussen de middelen. De HRSA score verbeterde in de sertraline plus deanxit groep tot  $86,84\pm 2,12\%$  en in de sertraline plus placebo groep tot  $78,38\pm 3,16\%$  op dag 29 aan het eind van de studie.<sup>(17)</sup>

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Het verschil in respons, gedefinieerd als een daling op de HAM-D van 50% of groter was bij sertraline 35% en bij placebo 26%. De NNT bedraagt bij ouderen 11 over een periode van 8 weken.(6)

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Niet bekend.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Het gebruik van sertraline (200 mg/dag) is bij 26 ouderen (gemiddelde leeftijd: 72 jaar) met depressie en een cognitieve beperking gedurende 12 weken onderzocht. Er waren 17 patiënten die reageerden op de behandeling en 9 patiënten die niet reageerden op de behandeling. Patiënten die reageerden op de behandeling waren jonger (gemiddeld 67 jaar) vergeleken met patiënten die niet reageerden op de behandeling (gemiddeld 82 jaar).(18)

## **Bijwerkingen en Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

**Depressie:** Sertraline 50-100mg per dag werd bij 360 depressieve ouderen (leeftijd  $70 \pm 6.8$  jaar) gedurende acht weken vergeleken met placebo ( $n=368$ , leeftijd  $70 \pm 6.6$  jaar). Vanwege bijwerkingen is 8% van de patiënten in de sertralinegroep in vergelijking met 2% in de placebogroep vroegtijdig met de behandeling gestopt. Er waren bij sertraline significant ( $p < 0.05$ ) meer patiënten met diarree, hoofdpijn, misselijkheid, sufheid, tremor en moeheid.(6)

Bij 107 patiënten (leeftijd:  $80 \pm 8$  jaar) met depressie en dementie is het gebruik van sertraline (70 mg) vergeleken met 108 patiënten met mirtazapine (24 mg, leeftijd:  $79 \pm 8$  jaar) en 111 met placebo (leeftijd:  $79 \pm 9$  jaar). In de placebogroep waren er minder bijwerkingen (26%) vergeleken met het gebruik van sertraline (43%,  $p=0.01$ ) of mirtazapine (41%,  $p=0,031$ ). Misselijkheid was de meest voorkomende bijwerking bij sertraline.(4)

Gedurende tien weken werd de effectiviteit van sertraline (<100 mg per dag) bij 25 depressieve kwetsbare ouderen, wonend in een verpleeghuis, (leeftijd  $84 \pm 10$ ) vergeleken met venlafaxine (<150 mg per dag) bij 27 patiënten (leeftijd  $81 \pm 11$  jaar). In de venlafaxinegroep beëindigden significant ( $p=0.19$ ) meer patiënten de behandeling vroegtijdig vanwege bijwerkingen in vergelijking met de sertralinegroep (12/27 vs. 5/25).(7)

Het gebruik van sertraline (50-100mg/dag) is bij ouderen (leeftijd  $68 \pm 5$  jaar) vergeleken met fluoxetine (20-40 mg/dag, leeftijd  $67 \pm 6$  jaar). Hoofdpijn werd het meest gemeld bij sertraline (24%) en fluoxetine (33%), gevolgd door misselijkheid (respectievelijk 17% en 15%). Het aantal patiënten dat stopte met deelname aan het onderzoek vanwege bijwerkingen was kleiner bij het gebruik sertraline (19%) dan bij fluoxetine (30%).(9)

In een vergelijkende studie tussen sertraline 150mg (n=45, leeftijd 68±6 jaar) en fluvoxamine 200 mg (n=39, leeftijd 68±4) waren er geen verschillen in bijwerkingen.(10)

**Angst:** bijwerkingen die optraden bij het gebruik van sertraline (75 mg/dag) plus deanxit, bestaande uit het antidepressivum melitracen (10 mg) en antipsychoticum flupentixol (0.5 mg) per dag (n=39, leeftijd: 63±13 jaar) of sertraline plus placebo door 75 patiënten (n=39, leeftijd: 62±13 jaar) met depressie en angst, waren mild. Een droge mond en duizeligheid (8%) traden het meest op bij het gebruik van sertraline plus deanxit. Bij het gebruik van sertraline plus placebo trad duizeligheid (8%), droge mond (5%) en een slaapstoornis (5%) het meest op.(17)

### **Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Het gebruik van sertraline (174-165 mg) en olanzapine (14-160 mg) door 259 patiënten (waarvan 142 patiënten: ouder dan 60 jaar) is vergeleken met placebo gedurende 12 weken. Voor ouderen (gemiddelde leeftijd: 72 jaar) is het valrisico significant verhoogd vergeleken met jongere patiënten (gemiddelde leeftijd: 41 jaar). Ouderen die sertraline en olanzapine gebruiken hebben een groter valrisico, vergeleken met het gebruik van placebo (OR 1,56 95% BI 0,63-3,83). Er was geen statistisch significant behandelingseffect of een significante interactie tussen leeftijd en behandeling, mogelijk door een laag statistische vermogen van de studie.(13)

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten:** zeer vaak (> 10%): hoofdpijn, droge mond, misselijkheid.

**Delier:** nee.

**Duizeligheid:** zeer vaak (> 10%).

**Valneiging en/of motorische functie:** vaak (1-10%): tremor, hypertonie, visusstoornissen. Soms (0,1-1%): coördinatiestoornis, syncope. Zelden (0,01-0,1%): choreo-athetose.

**Sedatieve effecten:** nee.

**Orthostatische effecten:** soms (0,1-1%): benigne paroxismale positieduizeligheid.

**Invloed op voedselinname:** vaak (1-10%): faryngitis, afgenomen eetlust, toegenomen eetlust, braken, dysgeusie. Soms (0,1-1%): dysfagie, tongafwijking, speekselvloed, oprisping.

**Hemostase:** leukopenie, trombocytopenie (frequentie niet bekend).

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** vaak (1-10%): palpitaties. Soms (0,1-1%): tachycardie, hypertensie. Zelden (0,01-0,1%): myocardinfarct, bradycardie. Frequentie niet bekend: verlengd QT-interval, 'torsade de pointes'.

**Cognitie:** soms (0,1-1%): amnesie.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

#### *Cyp-middelen*

Sertraline is een licht-matige remmer van CYP2D6 waardoor interacties kunnen optreden met door CYP2D6 gemetaboliseerde geneesmiddelen (klasse 1c-antiaritmica, TCA's, antipsychotica).

Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren als carbamazepine en fenytoïne kan de sertralineconcentratie verlagen.

#### *Overige interacties*

Sertraline mag niet gelijktijdig worden gebruikt met MAO-remmers.

Niet binnen 7 dagen na staken van sertraline starten met moclobemide.

Niet gebruiken binnen 2 weken na behandeling met een irreversibele MAO-remmer.

Gelijktijdig gebruik met pimozide is gecontra-indiceerd, omdat sertraline via een onbekend mechanisme de pimozideconcentratie verhoogt.

Vanwege het alcoholgehalte gecontra-indiceerd tijdens gebruik van disulfiram of binnen 14 dagen na stoppen van disulfiram.

Bij gelijktijdig gebruik van SSRI's met lithium neemt de kans op tremoren toe.

Gelijktijdige toediening met middelen met een invloed op de bloedplaatjesfunctie (zoals anticoagulantia, NSAID's) geeft meer kans op bloedingen.

De kans op QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën neemt toe bij gelijktijdig gebruik met andere middelen die QT-interval verlengen, zoals bepaalde antipsychotica en antibiotica.

Gelijktijdig gebruik met grapefruitsap vermijden, omdat inname van 3 glazen per dag de plasmaconcentratie sertraline met 100% verhoogt.

Het interactiepotentieel is middel groot met circa 10 geneesmiddelen(groepen).

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Oudere patiënten lopen mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyponatriëmie met het gebruik van sertraline.(1)

Wees voorzichtig bij epilepsie, diabetes mellitus, leverinsufficiëntie, gesloten kamerhoek glaucoom en bij een voorgeschiedenis van (hypo)manie, bloedingsstoornissen of glaucoom.

Wees voorzichtig bij aanwezigheid van risicofactoren voor QT-verlenging zoals hypocalciëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, relevante hartziekte, bradycardie, comediatie met geneesmiddelen die QT-interval verlengen, en congenitaal of verworven QT-verlenging.



## Farmacokinetiek

Sertraline is een specifieke serotonineheropnameremmer die de heropname van serotonine in het neuron remt.(1,2)

Sertraline ondergaat een uitgebreid first-pass levermetabolisme. Sertraline wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2C19 en CYP2B6. Bij poor metabolizers van CYP2C19 is de plasmaconcentratie van sertraline met circa 50% verhoogd ten opzichte van extensive metabolizers.

Sertraline en zijn belangrijkste metaboliet desmethylsertraline zijn in-vitro ook substraat van P-glycoproteïne.

De eliminatie is voornamelijk via de urine en feces. De eliminatiehalfwaardetijd is 26 (22-36) uur, deze is bij een verminderde leverfunctie verlengd.(1)

### Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Ja, de klaring van sertraline (83 L/h) en de eliminatie snelheidsconstante (0.013 l/h) is bij ouderen lager in vergelijking met jongeren.(14)

Het farmacokinetische profiel is bij ouderen niet significant verschillend van dat bij volwassenen tussen 18 en 65 jaar.(1)

### Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Een PK studie bij patiënten >65 jaar, behandeld met 1x daags 100 mg sertraline, toonde een 40% lagere klaring vergeleken met jongeren (25-32 jaar).(15)

Een studie over een periode van 21 dagen liet bij ouderen een 16-63% lagere eliminatie snelheidsconstante zien in vergelijking met jongeren.(16)

### Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

### Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee. De biologische beschikbaarheid is 40%.

### Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

## Patiënten informatie in de bijsluiter

### Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Als u op hogere leeftijd (65 jaar of ouder) heeft u mogelijk een hoger risico op een laag natriumgehalte in uw bloed.(1)

## Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [sertraline](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [sertraline](#).
3. Ephor rapport\_SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2011 Jul 30;378(9789):403-11.

5. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
6. Schneider LS, Nelson JG, Clary CM, et al. An 8-Week Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sertraline in Elderly Outpatients With Major Depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1277-1285.
7. Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, et al. Probing the Safety of Medications in the Frail Elderly: Evidence From a Randomized Clinical Trial of Sertraline and Venlafaxine in Depressed Nursing Home Residents. *J Clin Psychiatry* 2003;64(8): 875-882.
8. Finkel SI, Richter EM, Clary CM, Batzar E. Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999 Summer;7(3):221-7.
9. Newhouse PA, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Richter EM, Batzar ED, Clary CM. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J Clin Psychiatry* 2000 Aug;61(8):559-68.
10. Rossini D, Serretti A, Franchini L, et al. Sertraline Versus Fluvoxamine in the Treatment of Elderly Patients With Major Depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 471-475.
11. Trappler B, Cohen CI. Use of SSRIs in "very old" depressed nursing home residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998 Winter;6(1):83-9.
12. Mokhber N, Azarpazhooh MR, Khajehdaluee M, Velayati A, Hopwood M. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010 Apr;64(2):128-33.
13. Flint AJ, Iaboni A, Mulsant BH, Rothschild AJ, Whyte EM, Meyers BS; STOP-PD Study Group. Effect of sertraline on risk of falling in older adults with psychotic depression on olanzapine: results of a randomized placebo-controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014 Apr;22(4):332-6.
14. Li CH, Pollock BG, Lyketsos CG, Vaidya V, Drye LT, Kirshner M, Sorisio D, Bies RR; DIADS-2 Research Group. Population pharmacokinetic modeling of sertraline treatment in patients with Alzheimer disease: the DIADS-2 study. *J Clin Pharmacol* 2013 Feb;53(2):234-9.
15. Warrington SJ. Clinical implication of the pharmacology of sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6(suppl2):11-21.
16. Ronfield RA, Tremaine LM, Wilner KD. Pharmacokinetics of sertraline and its N-demethyl metabolite in elderly and young male and female volunteers. *Clin Pharmacokinetic* 1997;32(suppl 1):22-30.
17. Wang L, Zhong Z, Hu J, Rong X, Liu J, Xiao S, Liu Z. Sertraline plus deanxit to treat patients with depression and anxiety in chronic somatic diseases: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2015 Apr 14;15:84.
18. Devanand DP, Pelton GH, Marston K, Camacho Y, Roose SP, Stern Y, Sackeim HA. Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003 Feb;18(2):123-30.