

# SERTRALINA IN GRAVIDANZA: THERAPEUTIC DRUG MONITORING AL PARTO E INDICE DI PENETRAZIONE DEL FARMACO NEL CIRCOLO FETALE

Federica Giorgetti<sup>1</sup>, Ilaria Di Bernardo<sup>1</sup>, Anna Colombo<sup>4</sup>, Caterina Viganò<sup>1</sup>, Bernardo Dell'Osso<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, University of Milan, Department of Biomedical and Clinical Sciences "Luigi Sacco", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan, Italy.

<sup>2</sup> Department of Psychiatry, Bipolar Disorders Clinic, Stanford Medical School, Stanford University, CA, USA.

<sup>3</sup> Aldo Ravelli" Center for Neurotechnology and Brain Therapeutic, University of Milan, 20142 Milan, Italy.

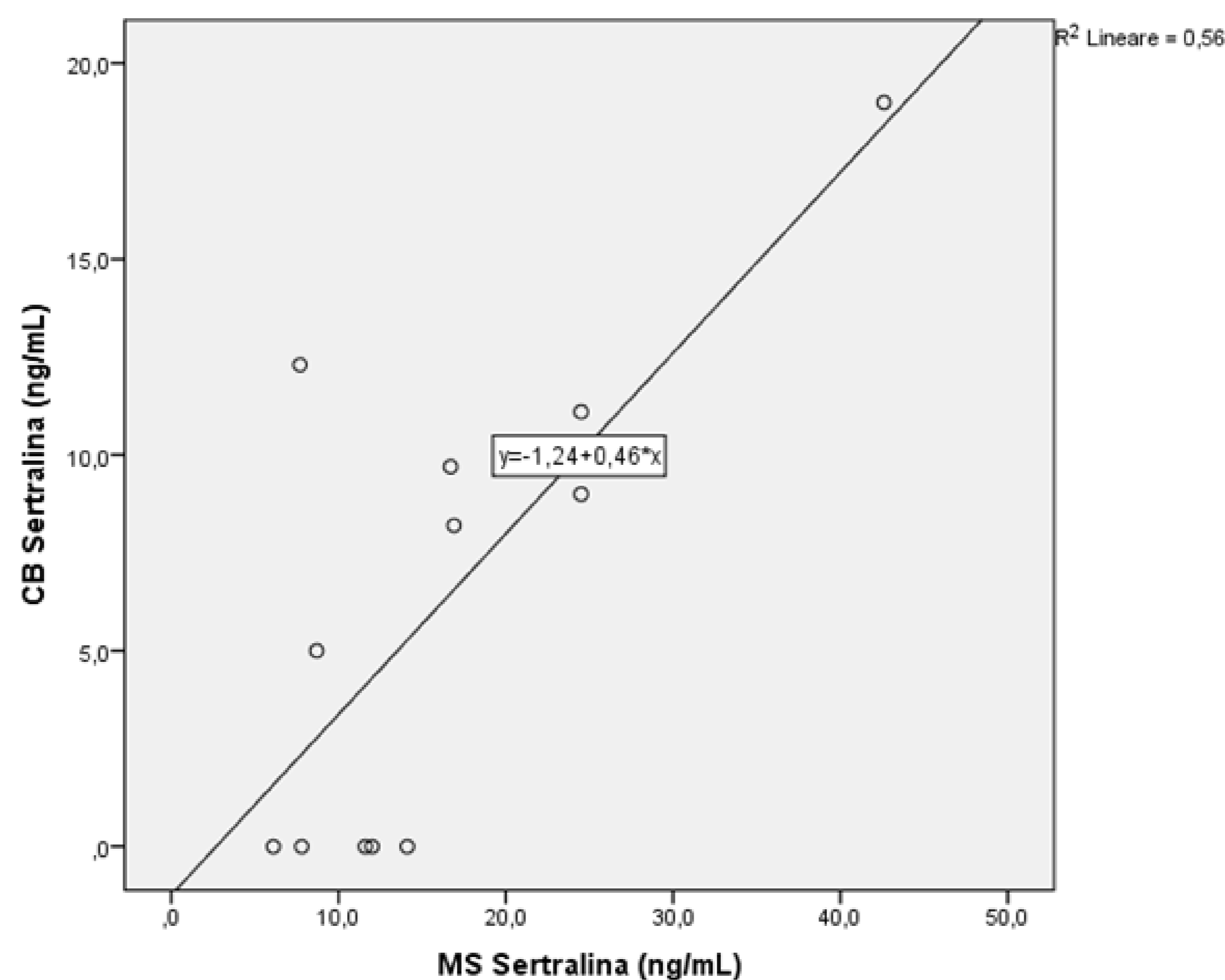
<sup>4</sup> C.T.D.D. Psichiatriyc Unit 2 L. Sacco Hospital A.S.S.T Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italy C.T.D.D. Psichiatriyc Unit 2 L. Sacco Hospital A.S.S.T Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italy

## INTRODUZIONE

Dalla letteratura gli antidepressivi appartenenti alla classe degli SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) sono considerati i farmaci di prima scelta per il trattamento dei disturbi depressivi in gravidanza (Hanley et al 2016; Andrade et al 2010, Pearlstein et al 2015). Tra gli SSRI, Sertralina è la molecola che è stata maggiormente studiata e che possiede il maggior numero di dati di sicurezza (Cleare et al 2015; McAllister-Williams et al 2017), tuttavia c'è un solo studio (Paulzen et al 2017) che ha misurato e correlato le concentrazioni di Sertralina nel sangue materno e nel circolo del neonato, valutando l'indice di distribuzione del farmaco nei due compartimenti. Tale lavoro è stato condotto in un campione ristretto costituito da 6 coppie madre-bambino. Il nostro studio si propone di valutare l'indice di distribuzione di Sertralina nel sangue del cordone ombelicale in un campione più ampio, effettuando anche indagini di farmacogenetica sul profilo metabolico epatico delle donne.

## MATERIALI E METODI

In 12 coppie madre-neonato è stata misurata la concentrazione plasmatica di Sertralina al momento del parto rispettivamente attraverso un prelievo di sangue venoso periferico materno e un prelievo di sangue cordonale, indicativo della sertralinemia nel circolo neonatale. I dati sono stati considerati come valori medi. Al fine di ricavare l'indice di penetrazione del farmaco, il valore di sertralinemia nel plasma cordonale è stata diviso per la concentrazione di sertralina nel circolo materno. Il dosaggio assunto per OS è stato correlato con il livelli plasmatici del farmaco nel circolo materno e in quello neonatale. Per alcune donne sono state fatte anche indagini di farmacogenetica. Sono inoltre stati valutati gli outcomes materni e neonatali.



**Grafico 1:** grafico a dispersione con rappresentazione della retta di regressione lineare che correla i dati relativi alla concentrazione di Sertralina nel sangue materno (MS-Maternal Serum) e nel cordone ombelicale (CB- Cord Blood).

## RISULTATI

L'età media nel nostro campione era 35.42 anni (range 23-42 anni). La dose media giornaliera di Sertralina assunta (DD-Daily Dose) era 70.83 mg (range 25 mg-150 mg). La concentrazione plasmatica media di Sertralina al parto nel circolo materno (MS- Maternal Serum) era di 16.10 ng/ml, mentre la concentrazione media nel cordone (CB-Cord Blood) era 6.20 ng/ml. Da quanto emerso la **concentrazione plasmatica di Sertralina nel cordone ombelicale correlava in modo statisticamente significativo con la concentrazione plasmatica nel circolo materno (p=0.005)**, mentre la daily dose assunta dalla madre non correlava con i livelli plasmatici del farmaco sia nel circolo materno che in quello neonatale. Per 8 donne è stato possibile ottenere anche il profilo farmacogenetico dei citocromi coinvolti nel metabolismo degli antidepressivi (CYP2C19, CYP2B6, CYP2D6). Nei casi in cui è emerso un profilo metabolico alterato è stata effettuata una valutazione tra la daily dose e i livelli plasmatici di Sertralina.

## CONCLUSIONI

Questi dati supportano l'importanza di effettuare indagini di farmacocinetica e farmacogenetica in gravidanza al fine di garantire un buon profilo di sicurezza sia nella donna che nel feto esposto al farmaco. Inoltre il basso indice di penetranza nel circolo fetale potrebbe contribuire a determinare un sufficiente profilo di sicurezza di Sertralina in gravidanza.

E' opportuno sottolineare che la concentrazione di farmaco nel circolo fetale dipende prevalentemente dalla concentrazione nel circolo materno, che a sua volta è influenzata da variabili di farmacogenetica e farmacocinetica e non è necessariamente direttamente correlata alla daily dose. Pertanto è opportuno modificare il dosaggio del farmaco somministrato in gravidanza, considerando sia variabili cliniche di efficacia che parametri biologici quali la sertralinemia e la tipologia di metabolismo.

ID	Età Materna	DD Sertralina (mg)	MS Sertralina (ng/mL)	CB Sertralina (ng/mL)
1	41	75	6,1	0
2	40	100	16,7	9,7
3	38	150	14,1	0
4	29	50	12	0
5	42	25	11,6	0
6	32	50	42,6	19
7	34	50	24,5	11,1
8	37	50	16,9	8,2
9	38	150	24,5	9
10	23	50	7,8	0
11	36	50	7,7	12,3
12	35	50	8,7	5

**Tabella 1:** DD- Daily Dose- Dose Giornaliera Media, MS- Maternal Serum-concentrazione plasmatica di Sertralina nel circolo materno, CB- Cord Blood-concentrazione plasmatica di Sertralina nel cordone ombelicale.

ID	Analisi Farmacogenetica
1	CYP2C19*2 GA: metabolismo intermedio per i polimorfismi indagati
2	CYP2B6 probabile ridotto metabolismo; CYP2C19 metabolismo ridotto
3	CYP2D6: metabolismo normale per i polimorfismi indagati
4	CYP2C19 1/*17 CYP2B6 *1/*6
5	CYP2C19 *1/*2 CYP2B6 *1/*1
6	CYP2B6: ridotto metabolismo ; CYP2C19: metabolismo normale
7	CYP2B6: probabile ridotto metabolismo; CYP2C19:metabolismo ridotto
8	CYP2B6: normale metabolismo, CYP2C19*2 GA, CYP2C19*3 GG, CYP2C19*17 CT : metabolismo intermedio

**Tabella 2.** Analisi farmacogenetica dei principali citocromi coinvolti nel metabolismo dei farmaci antidepressivi.

## BIBLIOGRAFIA

- Hanley GE et al, Postpartum Hemorrhage and Use of Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants in Pregnancy, Obstet Gynecol. 2016 Mar;127(3):553-61
- Pearlstein T. et al. Depression during pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2015;29: 754-764.
- Paulzen M. et al, Sertraline in pregnancy – Therapeutic drug monitoring in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. Journal of Affective Disorders, 2017 Apr 1;212:1-6.