

Schwangere, Stillende und (gestillte) Kinder: Stiefkinder der Pharmakotherapie? (Teil 1)

Barbara Lardi

Für Schwangere und stillende Frauen sind nur sehr wenige Medikamente offiziell geprüft und zugelassen. An der Jahrestagung der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie (SAPP) wurden die Meilensteine und Errungenschaften der Forschung auf diesem Gebiet zusammengetragen und die gesetzliche Situation beleuchtet.

Je nach Studie nehmen 80–90 % aller Schwangeren mindestens ein Medikament ein und 50 % der Schwangeren sogar mindestens vier Medikamente – Tendenz steigend. Die Anzahl der eingenommenen Medikamente im 1. Trimenon hat sich zwischen 1976 und 2008 im Mittel von 1,6 auf 2,6 erhöht. 95 % aller Stillenden nehmen in der 1. Woche postpartum mindestens ein Medikament ein, etwa 25 % der Stillenden nehmen um den 4. postpartalen Monat Medikamente ein und immerhin 5–10 % während der gesamten Stillzeit.

Trotzdem sind nur sehr wenige Medikamente für Schwangere und stillende Frauen offiziell geprüft und speziell für diese Patientengruppe zugelassen. Auch in der Pädiatrie, insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen, werden die meisten Medikamente im off-label use angewendet.

An der SAPP Jahrestagung wurden die Meilensteine und Errungenschaften der Forschung in diesem Gebiet zusammengetragen (Teil 1) und die gesetzliche Situation beleuchtet (Teil 2). Ebenso wur-

den nächste Schritte konkretisiert, welche die aktuellen Lücken in der Versorgungs- und Anwendungssicherheit von Medikamenten bei diesen vulnerablen Patienten schliessen sollen. Der Weg dahin bleibt vorerst beschwerlich.

Ein langer Weg zu korrekten Dosierungen in der Pädiatrie ...

In der Pädiatrie wurden früher Dosierungen empirisch auf das Körpergewicht bezogen. PD Dr. Béatrice Krauer gehört zu den PionierInnen, welche Ende der 1960er Jahre Pharmakokinetikdaten in Abhängigkeit vom Kindesalter und von der Entwicklungsphysiologie erhoben. So untersuchte sie u.a. Sulfonamide als Referenzsubstanz für hydrophile, renal ausgeschiedene Arzneistoffe und konnte zeigen, dass deren Halbwertszeit bei Neugeborenen das Zwei- bis Dreifache des Erwachsenenwertes beträgt und dass deren Verteilungsvolumen bei den Neugeborenen (mit einem sehr hohen Gesamtkörperwasseranteil) auch dementsprechend höher ist als bei Erwachsenen. Solche für

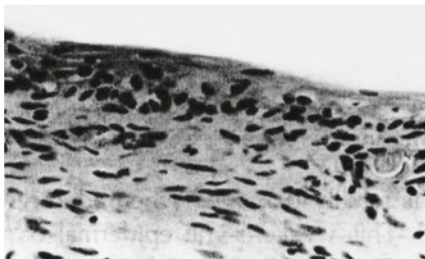


Begrüßungsworte von Dr. med. Christiane Roth, ehemals Spitaldirektorin USZ, ehemals Generalsekretärin SGGG (gynécologie suisse).

die damalige Zeit bahnbrechende Untersuchungen legten die Grundlage zu evidenzbasierten Dosierungen in der Pädiatrie und später auch in der Geburtshilfe.

Obwohl wir heute teilweise auf solche Daten zurückgreifen können und gewisse Substanzen auch häufig anwenden, kennen wir die optimale Dosierung oftmals nicht und in den verschiedenen Spitälern werden unterschiedliche Dosierungsschemen verwendet. Ein weiteres Problem stellen die grosse Variabilität und die kontinuierlichen Veränderungen dieser Patientengruppe dar. Dieses Phänomen ist beim Neugeborenen besonders

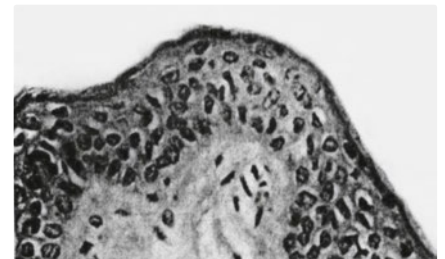
Abbildung 1: Veränderungen der Hautdicke bei Neugeborenen.



Geburt in der 26. SSW
Haut am 1. Tag



Geburt in der 26. SSW
Haut am 16. Tag



Geburt in der 40. SSW
Haut am 1. Tag

Die Abbildungen der Haut bei einem Frühgeborenen in der 26. SSW zeigen, dass das Stratum Corneum noch kaum ausgebildet ist. Bereits nach gut zwei Lebenswochen hat sich die Haut aber ähnlich weit entwickelt wie bei einem termingeborenen Kind am ersten Tag nach der Geburt. Dieses Beispiel verdeutlicht exemplarisch, dass die Entwicklung in-utero und ex-utero nicht vergleichbar ist und man nicht jedes Neugeborene gleich behandeln darf.

(Abbildungen aus Rutter, Clin Perinatol 1987; 14: 911.)

6 ausgeprägt, wo sich viele physiologische Parameter in Abhängigkeit des Entbindungszeitpunktes täglich oder wöchentlich unterschiedlich verändern und eine dementsprechende Dosisanpassung erfordern (vgl. Abbildung 1).

Ebenso ist es schwierig, die in der Forschung gewonnenen Daten sinnvoll in die Praxis umzusetzen. Beispielsweise wurden 1993 Verteilungsvolumen, Halbwertszeit und Clearance des Aminoglykosidantibiotikums Amikacin untersucht und publiziert, und es zeigte sich, dass Frühgeborene ein höheres Verteilungsvolumen und eine verminderte Clearance und damit verlängerte Halbwertszeit des Wirkstoffes aufwiesen. Das Wissen um das erhöhte Verteilungsvolumen macht klar, warum vergleichsweise höhere Dosierungen eingesetzt werden müssen, um das extrazelluläre Kompartiment überhaupt zu erreichen. Erst 2005 fand dieses Verständnis in den USA auch Einzug in die massgebenden Dosierungsempfehlungen (Harriet Lane) für den verwandten Wirkstoff Gentamicin. Endlich wurden Frühgeborene mit einer genügend hohen Dosierung behandelt, um die Keime auch tatsächlich abzutöten. Um toxische Nebenwirkungen zu minimieren, muss das Dosierungsintervall der wöchentlich steigenden glomerulären Filtrationsrate (GFR) angepasst werden (vgl. Tabelle 1).

Auch die in der Biotransformation involvierten Enzyme unterliegen starken entwicklungs- (und genetisch) bedingten Schwankungen, wobei manche Enzyme

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Gentamicin.

Geburtsalter (Wochen)	Alter (Tage)	Dosis 2002 (mg/kg KG)	Intervall 2002 (h)	Dosis 2005 (mg/kg KG)	Intervall 2005 (h)
<29	0-7	2.5	24	5.0	48
	8-28	2.5	24	4.0	36
	>28	3.0	24	4.0	24
30-33	0-7	3.0	24	4.5	36
	>7	2.5	12	4.0	24
>34	0-7	2.5	12	4.0	24
	>7	2.5	8	4.0	18

(Harriet Lane 2002 bzw. 2005.)

vor der Geburt stärker exprimiert werden und andere wiederum erst nach der Geburt langsam ansteigen.

Der Einfluss der Genetik auf die Metabolisierung von Medikamenten wurde auf tragische Weise bei einem 2006 verstorbenen gestillten Säugling ins Bewusstsein gerufen, dessen Mutter mit Codein gegen postpartale Schmerzen behandelt wurde. Die Mutter trug eine ultra rapid metabolizer-Variante des CYP2D6, und dies führte beim Säugling zu einer Morphin-Intoxikation. Eine kontinuierliche Therapie mit Codein (bzw. Morphin) sollte bei einer stillenden Frau nur bei

zwingender Indikationsstellung und unter strenger Überwachung von Mutter und gestilltem Säugling durchgeführt werden.

Die adäquate Dosierung bei Kindern ist und bleibt schwierig, weil die interindividuellen Schwankungen bei dieser Patientengruppe ausserordentlich gross und schwierig zu beurteilen sind.

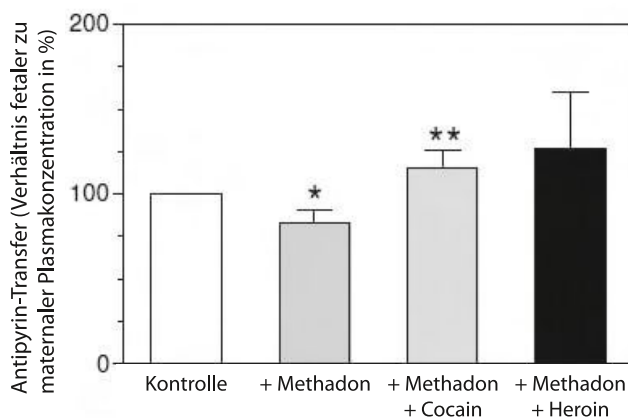
Referate von Andrea Burch, eidg. dipl. Apothekerin, PD Dr. med. Béatrice Krauer und Prof. Dr. med. Johannes N. van den Anker

... und Geburtshilfe

Das Bewusstsein, dass pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten nicht einfach von gesunden männlichen Probanden auf schwangere Frauen übertragen werden dürfen und es eine eigenständige Forschung hierzu braucht, hinkte jenem in der Pädiatrie um einiges hinter her. Lange fehlten entsprechende Untersuchungen und manche Therapien wurden quasi im Blindflug durchgeführt. Prof. von Mandach erläutert an Beispielen aus ihrer 30-jährigen Forschungstätigkeit am USZ, wie wichtig die Forschung für die Beurteilung einer Therapie und deren Wirksamkeit und Sicherheit ist.

In einer ihrer ersten Arbeiten über die Tokolyse mit Fenoterol konnte sie zeigen, dass Fenoterol-Plasmaspiegel durch Verteilung initial zwar schnell absinken, aber anschliessend eine lange Phase der Elimination folgt. Diese Daten konnten die klinischen Beobachtungen mit Nebenwirkungen und Wirkungsverlust erklären und auch, weshalb der Wirkstoff bei einer allfälligen Frühgeburt noch lange im Säugling persistiert und zu entsprechenden unerwünschten Wirkungen führte. Fenoterol gilt daher heute nicht mehr als Mittel der Wahl zur Tokolyse und wurde durch Nifedipin abgelöst –

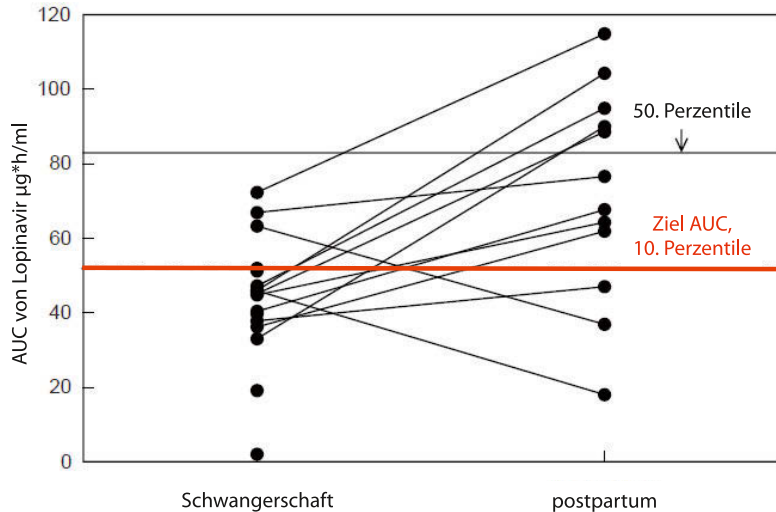
Abbildung 2: Illegale Drogen verändern die Plazentafunktion.



Der Antipyrin-Transfer kann im Plazenta-Perfusionsmodell als Mass für die Durchlässigkeit der Plazenta verwendet werden. Die Durchlässigkeit der Plazenta nimmt bei Schwangeren mit Konsum von illegalen Drogen in Kombination mit Methadon zu.

(Daten aus Malek A et al. Reprod Biol Endocrinol 2009; 7: 61-70.)

Abbildung 3: Reduzierte Exposition gegenüber Proteaseinhibitoren im 3. Trimenon.



Nur 18 % der Schwangeren erreichten unter Standarddosierung von zwei mal täglich 400 mg/ 100 mg Lopinavir/Ritonavir die Ziel-AUC von Lopinavir (10. Perzentile der AUC Nicht-Schwangerer; 52 µg*h/ml), während sie postpartal von 75 % erreicht wurde.

(Daten aus Stek et al. AIDS 2006;20:1931–9.)

dies allerdings im off-label use. Die bekannten Dosierungsschemen verwendeten eine hohe loading dose, was immer wieder zu Blutdruckabfall und Bradykardie führte. Auch hier konnten Pharmakokinetikuntersuchungen aufzeigen, dass eine so hohe loading dose nicht notwendig ist und letztlich zu verbesserten Dosierungsschemen führen.

Zur Bestimmung der Verteilung von Stoffen im mütterlichen und kindlichen Kreislauf wurde das menschliche ex vivo Plazenta-Perfusionsmodell etabliert. Mit-

hilfe dieses Modells konnte z.B. gezeigt werden, dass die Plazenta von Schwangeren, welche Methadon in Kombination mit illegalen Drogen konsumierten, durchlässiger wurde. Diese Beobachtung konnte die klinischen Erfahrungen bestätigen, dass bei diesen Frauen mehr Schwangerschaftskomplikationen auftreten bzw. das Outcome der Schwangerschaft sich verschlechtert.

Damit solche Daten rasch den Weg von der Forschung in die Praxis finden, hat Prof. von Mandach mit langjährigen

KollegInnen im Jahre 2007 die SAPP gegründet, die es durch interdisziplinäre Vernetzung ermöglicht, dem Anwender das Wissen in aufbereiteter Form zugänglich zu machen (Monographien, Therapieempfehlungen; weitere Produkte sind in Arbeit). Auch über den Kanal der Klinischen Pharmazie, die von Prof. von Mandach im USZ sehr gefördert wurde, sollen in dieser vulnerablen Gruppe Medikationen mit adäquaten Dosierungen zum Standard werden.

Anlässlich ihres 60. Geburtstages wird Prof. von Mandach sich auf die Arbeiten an der Front (SAPP) fokussieren und die Leitung der perinatal pharmakologischen Forschung an Dr. Simões-Wüst übergeben, welche insbesondere die laufenden Studien über Bryophyllum pinnatum weiterführen wird.

Referate von Prof. Dr. Ursula von Mandach und Dr. Ana Paula Simões-Wüst

Korrekte Dosierungen für Schwangere und Stillende

Eine Vielzahl von physiologischen Veränderungen führt in der SS auch zu veränderten ADME-Parametern, was sich am Beispiel der hepatischen Enzymaktivitäten eindrücklich demonstrieren lässt. Für Lopinavir konnte gezeigt werden, dass nur 18 % der Schwangeren im 3. Trimenon unter der Standarddosierung die Ziel-AUC erreichten. Postpartum wurde die Ziel-AUC von 75 % erreicht (vgl. Abbildung 3). Dies wurde auf die veränderte Absorption, Proteinbindung, das Verteilungsvolumen und die verstärkte Expression von CYP3A4 und P-Glykoprotein zurückgeführt. CYP3A4 nimmt im 3. Trimenon um 50–100 % zu und spielt eine Rolle bei der Metabolisierung von diversen Wirkstoffen (vgl. Tabelle 2).

Die Expression von UGT1A4 nimmt in der ganzen SS zu, am stärksten jedoch ebenfalls im 3. Trimenon. Die Clearance von Lamotrigin, welches durch UGT1A4

Tabelle 2: Veränderung hepatischer Enzymaktivitäten in der Schwangerschaft.

Enzym	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon	Substrate (Beispiele)
CYP1A2	-33 %	-50 %	-65 %	Coffein, Theophyllin
CYP2A6	?	+54 %	+54 %	Nikotin
CYP2B6	+	+	+	Bupropion
CYP2C9	=	=	+20 %	Phenytoin, NSAR
CYP2C19	?	-50 %	-50 %	PPI, Nelfinavir
CYP2D6	+26 %	+	+50 %	Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Dextromethorphan, Indinavir, Metoprolol
CYP3A4	+	+	+50–100 %	Quetiapin, Azithromycin, Clindamycin, Steroide, Erythromycin, Methadon, Mefloquin, Lopinavir
UGT1A1	+	+	+	Paracetamol
UGT1A4	+200 %	+200 %	+300 %	Lamotrigin
UGT2B7	?	?	50–200 %	Zidovudin
NAT 2	-	-	-	Isonizid, Coffein

(Daten adaptiert nach: Anderson GD and Carr DB, Clin Pharmacokinet 2009; 48: 159–168, Pavek P et al. Curr Drug Metabol 2009; 10: 520–9.)

Vorsicht geboten

In der Stillzeit aufgepasst bei Medikamenten mit:

- hoher Lipophilie
- geringer Proteinbindung
- langer Halbwertszeit
- hohem Metabolisierungsgrad, insbesondere bei aktiven Metaboliten
- enger therapeutischer Breite
- sedierender Wirkkomponente.

8 **Tabelle 3: Konzentrationsveränderungen von Antiepileptika in der Schwangerschaft.**

Antiepileptikum	Konzentrations- änderung	Bemerkungen
Carbamazepin	0 bis -42 %	Mittel der 1. Wahl
Gabapentin	?	
Levetiracetam	-40 bis -60 %	Mittel der 1. Wahl
Oxcarbazepin	-30 bis -38 %	
Phenobarbital	-50 bis -55 %	Mittel der 1. Wahl
Phenytoin	-56 bis -61 %	Hohe Proteinbindung → beim TDM totale und freie Konzentration messen
Topiramat	-13 bis -40 %	
Valproat	0 bis -28 %	Hohes Teratogenitätsrisiko; wenn möglich vermeiden Hohe Proteinbindung → beim TDM totale und freie Konzentration messen
Zonisamid	-40 bis -50 %	

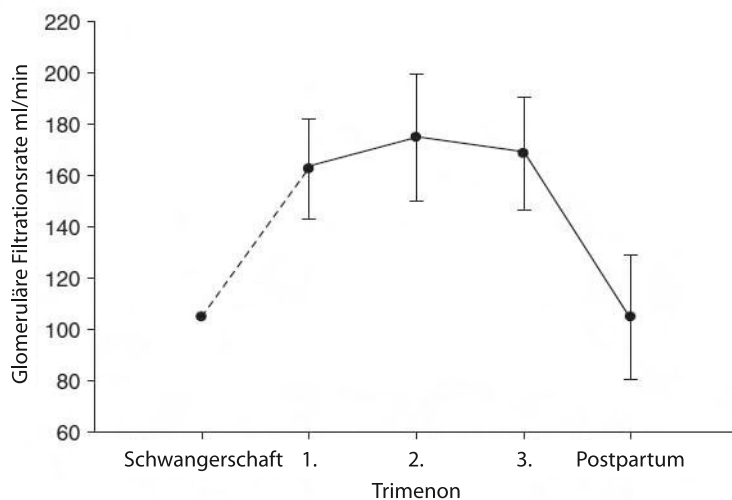
(Daten aus Tomson T et al. Epilepsia 2013; 54: 405–14.)

metabolisiert wird, steigt daher so stark an, dass während der SS eine Dosiserhöhung bis zu einem Faktor 3 notwendig ist, um die Anfälle kontrollieren zu können. Auch die meisten anderen Antiepileptika zeigen eine Konzentrationsabnahme während der SS (vgl. Tabelle 3). Die interindividuellen Schwankungen sind hoch und es empfiehlt sich daher ein TDM. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, weil gezeigt werden konnte, dass fünf oder mehr tonisch-klonische Anfälle während der SS mit einer reduzierten kognitiven Entwicklung des Kindes assoziiert sind. Postpartal sinkt die Clearance rasch wieder und ohne Dosisreduktion

würde es bei der Mutter nach ca. drei Tagen zu toxischen Erscheinungen mit Ataxie, Diplopie und Schwindel kommen. Beim Neugeborenen verläuft die Metabolisierung erst langsam aufgrund der noch unreifen Glucuronidierungskapazität, so dass beim Stillen eine Akkumulation möglich ist.

Auch die renale Elimination verändert sich während der SS. Die GFR nimmt bereits ab der 6. SSW um 50 % zu (vgl. Abbildung 4), ebenso der renale Plasmafluss um 50–80 %, so dass unverändert renal ausgeschiedene Wirkstoffe eine erhöhte Clearance aufweisen.

Abbildung 4: Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) während der Schwangerschaft.



(Daten aus Anderson GD and Carr DB. Clin Pharmacokinet 2009;48:159–68.)

Erhöhte Clearance

- Als Faustregel gilt, dass unverändert renal ausgeschiedene Medikamente in der SS eine Dosiserhöhung von 20–65 % erfordern.
- Beispiele für Wirkstoffe mit erhöhter Clearance während der SS: Lithium, Paliperidon, Lamotrigin, Ampicillin, Cefuroxim, Atenolol, Penicillin, Piperazillin usw.

Bei Lithium beispielsweise ist die Clearance um 30–50 % erhöht. Direkt postpartal normalisiert sich die GFR rasch wieder, so dass bereits eine Woche vor der voraussichtlichen Entbindung eine Dosisreduktion empfohlen wird. Aufgrund der engen therapeutischen Breite wird während der SS alle zwei bis vier Wochen und im letzten SS-Monat jede Woche ein TDM empfohlen. Aufgrund des vollständigen Übertritts durch die Plazenta und der bei Neugeborenen auf 68–96 Stunden verlängerten Halbwertszeit, zeigen die Neugeborenen verschiedene Anpassungsstörungen, die jedoch entsprechend der langen Halbwertszeit auf zwei Wochen limitiert sind.

In der Stillzeit sind wir beim Säugling mit ähnlich komplexen physiologischen Veränderungen konfrontiert. Grundsätzlich muss immer die Gefahr einer Akkumulation und Intoxikation beachtet werden.

Referate von Dr. med. Stefan Weiler und Prof. Dr. med. Gerd-Achim Kullak-Ublick ■

Korrespondenzadresse

Dr. sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Seeblickstrasse 11
8610 Uster
E-Mail: barbara.lardi@gmail.com