Risikobeurteilung häufig verlangter Medikamente

Barbara Lardi

Die 2. Jahrestagung der schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakolgie (SAPP) widmete sich häufig diskutierten und verlangten Medikamenten in der Schwangerschaft (SS) und Stillzeit (StZ). Müssen Antidepressiva (AD) während der Schwangerschaft abgesetzt werden? Wie können Schlafstörungen behandelt werden? Welche Schmerzmittel dürfen rund um die Geburt bei starken Schmerzen eingesetzt werden?

Diesen und weiteren Fragen gingen Offizinapotheker, Geburtsmediziner, Neonatologen, klinische Pharmakologen, Pädiater, Hausärzte und Hebammen nach. Eine Auswahl der Referate wird im vorliegenden Artikel zusammengefasst.

Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) während SS und StZ

(Dr. med. Christoph Schaefer, Dr. med. Antje Heck) Ein Blick auf die hohe Inzidenz einer Depression während der SS (ca. 20 Prozent) unterstreicht die Wichtigkeit einer sicheren Behandlung. In den USA nehmen

13 Prozent der schwangeren Frauen ein AD – Tendenz steigend. Früher galten die Tricyclica als Mittel der Wahl, heute werden auch SSRI verwendet. Bei der Verordnung gilt es zu bedenken, dass auch depressive Episoden einen negativen Einfluss auf das Kind haben können und dass bei 60 Prozent aller Frauen, die in der SS ein AD absetzen, dieses noch während der SS wieder angesetzt werden muss. Bei der Auswertung von weit über 10000 Schwangerschaftsverläufen (u.a. aus verschiedenen Geburtsregistern) mit SSRI-Exposition ergaben sich keine eindeutigen Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate. Dennoch kann eine Asso-

Tabelle 1. Übersicht über die Anwendung der häufigsten SSRI in der SS und StZ.

Wirkstoff	Pharmakokinetik		Exposition im	Exposition im	Neugeborenes	Stillen	Langzeit
		lage	1. Trimenon	3. Trimenon			auswirkungen
Sertralin	PG: N/P = 0,33 (geringste der SSRI) t _{1/2} = 24 h MG = 306 g/mol	gut	→ erhöhte Spontan- abortrate → leicht erhöhe Inzidenz für Fehlbildungen, jedoch keine Assoziation mit spezifischen Fehlbildungen	→ kürzere SS → evtl. erhöhte Blutungsbereit- schaft	Absetzsymptome, Adaptations- störungen, persistie- rende pulmonale Hypertonie	akzeptabel	Defizite in Motorik, sozial, interaktiv, autonom, visuell, auditorisch
Citalopram	hohe Fettlöslichkeit hohes VD N/P = 0,83 t _{1/2} = 33 h MG = 324 g/mol	gut	→ Keine erhöhte Fehlbildungsrate im Vergleich zu anderen SSRI	 → kürzere SS → evtl. erhöhte Blutungsbereitschaft → 4-faches Risikofür ICU 	Absetzsymptome, Adaptations- störungen, unruhiger Schlaf	akzeptabel M/P 1,8 Unruhe oder Somnolenz	n.v.
Paroxetin	PG: N/P = 0,42 $t_{1/2}$ = 24 h MG = 329 g/mol	gut	→ evtl. kardiale Fehlbildungen häufiger als bei anderen AD → Dosisabhängigkeit	→ kürzere SS → evtl. erhöhte Blutungsbereit- schaft	Absetzsymptome, Adaptations- störungen evtl. häufiger als unter anderen SSRI	evtl. ja	n.v.
Fluoxetin	PG: N/P = 0,73 $t_{y_2} = 4-6 \text{ d}$ aktiver Metabolit Norfluoxetin $t_{y_2} =$ 4-16 d MG = 310 g/mol	rel. gut	 → häufiger kleinere Fehlbildungen → erhöhte Spontanabortrate → evtl. umstellen auf anderes SSRI 	 → kürzere SS → evtl. erhöhte Blutungsbereitschaft → mehr kleine Malformationen 	Absetzsymptome, Adaptations- störungen, Gewichtszunahme verlangsamt, evtl. Krampfanfälle, persistierende pulmo- nale Hypertonie	relativ kontraindiziert M/P 0,25 symptoma- tische Kinder beschrieben	IQ, Sprachent- wicklung, neurol. Entwicklung normal (– 86 Mon.)
Fluvoxamin	PG: N/P = 0,78 t _½ = 17–22 h MG = 318 g/mol	mässig	Fallzahlen zu gering für Berechnung von Fehlbildungsraten	kürzere SS evtl. erhöhte Blutungsbereit- schaft	Absetzsymptome, Adaptations- störungen, persistierende pulmo- nale Hypertonie	möglich M/P = 0,3	n.v.

Abkürzungen: PG = Plazentagängigkeit, N/P = Nabelschnurvenenkonzentration/venöse Plasmakonzentration der Mutter, t_{i,i} = Halbwertszeit, MG: Molekulargewicht, <math>VD = Verteilungsvolumen, IUC = intensive care unit, M/P = Konzentration in der Muttermilch/Plasmakonzentration der Mutter, n.v. = nicht verfügbar (Tabelle verfasst von A. Heck)

ziation spezieller Fehlbildungen (z.B. Herzfehlbildungen) mit einer SSRI-Einnahme im ersten Trimenon nicht ausgeschlossen werden.

SSRI führen bei einem Drittel der Neugeborenen zu zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen, die i.A. selbst limitierend und ohne Folgen für die weitere Kindsentwicklung sind. Generell sind die SSRI während der SS akzeptabel. Aufgrund des Erprobungsgrades gelten Sertralin und Citalopram als Mittel der Wahl. Mit Ausnahme von Fluoxetin ist bei anderen Vertretern dieser Gruppe jedoch bei stabil eingestellten Patientinnen während der SS keine Umstellung erforderlich (vgl. Tab. 1). Kombinationstherapien sollten aber vermieden werden (z.B. vierfache Inzidenz von Septumdefekten bei kombinierter SSRI-Gabe).

Die SSRI werden in die Muttermilch ausgeschieden, erreichen dort aber nicht die mütterlichen Plasmakonzentrationen. Besonders ungünstig sind Substanzen mit langer Halbwertszeit und aktiven Metaboliten. Paroxetin und Sertralin erscheinen als Monotherapie in der Stillzeit relativ sicher; Fluoxetin ist zu vermeiden (vgl. Tab. 1).

Lichttherapie als Alternative?

(*Dr. med. Ulrike Frisch*)
Tägliche Lichttherapie (7000 lux, 1 Stunde pro Tag während mindestens 5 Wochen)

oder ein Spaziergang am frühen Morgen können eine sichere und wirksame Behandlung für die Depression in der Schwangerschaft sein. Ausführlichere Informationen unter www.chronobiology. ch oder www.cet.org.

Benzodiazepine in der SS

(PD Dr. med. Stefan Russmann) Schlafstörungen in der SS sind häufig und die Sicherheit von Benzodiazepinen deshalb ein wichtiges Thema. Fallberichte und Analysen von Geburtsregistern weisen auf teratogene Wirkungen bei der Exposition mit Benzodiazepinen in der Früh-SS hin (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Herzfehlbildungen, Inguinalhernien u.a. Fehlbildungen). Fast ein Drittel der mit Benzodiazepinen behandelten Patientinnen nehmen zusätzlich auch AD ein, was die Auswertung solcher Studien erschwert.

Bei peripartaler Exposition sind funktionelle Störungen nach der Geburt beschrieben, einschliesslich Atemdepression, «Floppy-infant»-Syndrom, Entzugssyndrom und Krampfanfälle. Diese Nebenwirkungen sind reversibel, können durch den Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine plausibel erklärt werden und sind gut dokumentiert. Das teratogene Risiko von Benzodiazepinen wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert, scheint aber, falls überhaupt vorhanden, eher gering zu sein. Zur vergleichenden

Teratogenität verschiedener Benzodiazepine gibt es keine zuverlässigen klinischen Daten. Der Einsatz sollte während der SS wenn möglich vermieden werden, bei sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung ist er im Einzelfall vertretbar. Dabei müssen behandelbare Ursachen ausgeschlossen werden (z.B. Eisenmangel bei Restless-Legs-Syndrom) und die Relevanz der Indikation (Schlafstörung, Sucht, Epilepsie) sowie das Risiko bei einer Nicht-Behandlung berücksichtigt werden.

Baldrian in der SS

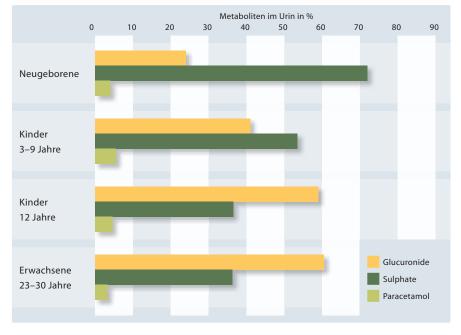
(*Prof. Dr. sc. nat. Beat Meier*) Es gibt keine Hinweise für Risiken bei einer Anwendung während der SS (jedoch sind keine systematischen Untersuchungen vorhanden). Tees, Tinkturen und alkoholische Extrakte enthalten keine der allenfalls bedenklichen Valepotriate. Da die Ursachen der Schlafstörungen während der SS wohl eher körperlicher oder psychischer Art und weniger durch eine gestörte Schlafarchitektur bedingt sind, stellt sich jedoch die Frage nach der Wirksamkeit von Baldrian bei Schlafstörungen in der SS.

Codein und Paracetamol rund um die Geburt

(Dr. Alice Panchaud, PhD, Dr. med. Hugo Kupferschmidt)

Der plötzliche Tod eines gestillten Säuglings, dessen Mutter mit Codein behandelt wurde, hat viele Fragen aufgeworfen (detaillierte Informationen unter www. sappinfo.ch → Aktuell, und im phar-Manuel 2010, S. 145). In der Schweiz wird die Kombination von Paracetamol und Codein zur Analgesie postpartum üblicherweise nicht verschrieben. Als erste Wahl sollen Paracetamol oder ein NSAR (erste Wahl Ibuprofen) verabreicht werden. Alle Analgetika mit zentralem Wirkungsmechanismus bergen die Gefahr einer Atemdepression; am besten dokumentiert sind Codein, Morphin, Fentanyl und Tramadol. Für die Behandlung von starken Schmerzen (Stufe 2 und 3) gibt es also keine sicherere Alternative. Ist unter diesen Umständen der Einsatz von Codein unumgänglich, soll es nach dem Stillen eingenommen werden, der gestillte Säugling soll gut überwacht und die Mutter über eventuelle toxische Erscheinungen informiert werden. Von einer länger dauernden Gabe von Codein ist abzuraten.

Abbildung 1: Unterschiedlicher Metabolismus von Paracetamol bei Kindern und Erwachsenen



Cave:

- → Codeinhaltige Grippemittel in der Selbstmedikation
- Die meisten Vergiftungen mit Paracetamol bei Kindern gehen auf Medikationsfehler zurück: z.B. Suppositorien des älteren Geschwisters, zu kurzes Dosisintervall, Kombination mehrerer Paracetamol-haltiger Präparate usw.

Paracetamol gilt während SS und StZ als sicher. Beim Neugeborenen ist die Glukuronidierung und der oxidative Metabolismus von Paracetamol (verantwortlich für die Bildung toxischer Metabolite) eingeschränkt (vgl. Abb.1) und die Halbwertszeit deshalb stark verlängert (10–37 h), was sich aber kaum auf dessen Toxizität auswirkt. Interessanterweise wirkt Paracetamol bei Säuglingen sogar eher weniger toxisch als bei Erwachsenen (Grenzdosis 200 mg/kg versus 150 mg/kg). Kinder ab 6–10 Jahren metabolisieren Paracetamol vergleichbar mit Erwachse-

nen, bei Fieber und Malnutrition verlängert sich die Halbwertszeit aber ebenfalls. Schwere Vergiftungen bei Kindern sind zum Glück trotz der häufigen Anwendung von Paracetamol sehr selten. Überdosierungen werden in allen Fällen (SS, StZ, Kinder, Erwachsene) mit N-Acetylcystein behandelt.

Die nächste SAPP-Jahrestagung zum Thema Therapie von Infektionskrankheiten findet am 9. Dezember 2010 im USZ (Hörsaal U West, beim Eingang USZ Hauptgebäude) statt.

Nützliche Links

www.sappinfo.ch (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie)

www.swisstis.ch (Swiss Teratogen Information Service)

 $www.pharmakologie.usz.ch \ (\longrightarrow \ health \ professionals \ {\longrightarrow} \ \\$ Dienstleistungen ${\longrightarrow} \ Medikamenteninformationsdienst)$

Korrespondenzadresse

Dr. sc. nat. Barbara Lardi-Studler Apothekerstr. 16 8610 Uster E-Mail: barbara.lardi@gmail.com

Dr. med. Antje Heck, Fachärztin FMH

Relecture

Psychiatrische Klinik Königsfelden mediQ – Qualitätszentrum für Medikamentensicherheit und Diagnostik Psychopharmakologischer Konsiliardienst in

Schwangerschaft und Stillzeit
Postfach 432, CH-5201 Brugg
E-Mail: antje.heck@pdag.ch

La traduction française paraîtra dans un prochain numéro du pharmaJournal.