

# Richtig dosieren bei Schwangeren: Evidenzbasierte Dosisanpassung in Schwangerschaft (und Stillzeit)

Martina Courvoisier, Apothekerin dipl. pharm. ETH  
FPH klinische Pharmazie

SAPP Workshop «Arzneimittel in Schwangerschaft und  
Stillzeit - Hotspots von der Forschung für die Praxis»  
15.03.2018



# Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft

## Körperzusammensetzung

- Körperwasser
- Körperfett
- Blutvolumen

Distribution,  
Elimination

## Niere

- Glomeruläre Filtration
- Tubuläre Sekretion

Elimination



## Magen-Darm-Trakt

- Magen pH-Wert
- Magenentleerung
- Gastrointestinale Motilität

Absorption

## Herz-Kreislauf-System

- Herzminutenvolumen
- Herzfrequenz

Distribution,  
Metabolisierung,  
Elimination

## Leber

- Aktivität der metabolisierenden Enzyme (v.a. im 3. Trim.)

Metabolisierung

- Zunahme
- Abnahme

...verändern die Pharmakokinetik von Arzneistoffen

# Veränderte Pharmakokinetik in der Schwangerschaft

## Absorption

- **Gastrischer pH-Wert** ↑

*Schwache Säuren werden schlechter, schwache Basen (z.B. Coffein) besser absorbiert*

- **Motilität des Gastrointestinaltrakts** ↓

*Höhere Verweildauer und Absorption von schwer absorbierbaren Substanzen*

## Distribution

D= Gesamtmenge des Arzneistoffes (Dosis)  
C= Plasmakonzentration des Arzneistoffes

- **Plasmavolumen** ↑, **Verteilungsvolumen ( $V_D$ )** ↑

$$V_D = D/C \rightarrow c_{\max} \text{ und } c_{ss} \downarrow$$

*Stark wasserlösliche Medikamente (z.B. Betalactam-Antibiotika)*

- **Albumin** ↓

**$c_{\text{frei}}$**  ↑

*Medikamente mit hoher Proteinbindung wie Lopinavir/Ritonavir, Carbamazepin, Phenytoin → Elimination* ↑

# Veränderte Pharmakokinetik in der Schwangerschaft

## Metabolismus

- Hepatischer Blutfluss ↑
- Metabolische Clearance durch Phase-I-(Cytochrom-P450; CYP) u. Phase-II-Enzyme ↑

*Medikamente mit ausgeprägter Metabolisierung wie TZA, SSRI, Antiepileptika, Metoprolol, Nifedipin, Opiate und Opioide, und Paracetamol*

## Elimination

- Renaler Blutfluss ↑
- Aktive Sekretion, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ↑

$$CI = D/AUC \quad \uparrow$$

$$t_{1/2} = k_{el} \times V_D / CI \quad \downarrow$$

CI = Clearance

D = Dosis

AUC = Fläche unter der Zeit-Konzentrationskurve

$t_{1/2}$  = Eliminationshalbwertszeit

*Medikamente, die ausschliesslich unverändert renal ausgeschieden werden wie Lithium, Levetiracetam;*

*Medikamente, die vorwiegend renal und durch aktive renale Sekretion eliminiert werden wie Antibiotika wie Amoxicillin;*

*Medikamente mit hoher Proteinbindung wegen erhöhter  $C_{frei}$*

# Pharmakokinetikstudien an Schwangeren belegen eine erhöhte mütterliche Clearance für folgende Medikamente (Gruppen)

- **Analgetika**                      Paracetamol, Methadon, Morphin
- **Antibiotika**                      Amoxicillin, Cefazolin, Cefuroxim, Gentamicin
- **Anti-HIV-Medik.**                Lopinavir/Ritonavir, Tenofovir, Zidovudin, Darunavir, Saquinavir, Indinavir
- **Antidiabetika**                    Metformin
- **Antiepileptika**                    Lamotrigin, Levetiracetam, Carbamazepin, Phenytoin
- **Psychopharmaka**                Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin, Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin, Paroxetin, Lithium
- **Kardiovask. Med.**                Metoprolol, Labetalol, Atenolol, Nifedipin, Digoxin

# Pharmakokinetikstudien an Schwangeren

## Literatur

Anderson GD et al. 2005; Andrew MA et al. 2007; Best BM et al. 2015 ; Cappellari A et al. 2015; De Haan GJ et al. 2004; Freeman MP et al. 2008; Gerdin E et al. 1990; Hebert MF et al. 2008; Heikkinen T et al. 2002; Hoegstedt S et al. 1983, 1985 und 1993; Hostetter A et al. 2000; Kulo A et al. 2013; Malhi GS et al. 2011; Johnson EL et al. 2014; Patterson KB et al. 2013; Paulzen M et al. 2017; Pennell PB et al. 2004; Philipson A et al. 1982; Popovic J et al. 2007; Reisinger TL et al. 2013; Ruy R et al. 2016; Sabers A et al. 2009; Salem AH et al. 2016; Sickmann LJ et al. 2013; Sit DK et al. 2008; Stek AM et al. 2006; Tomson T et al. 2007; Yerby MS et al. 1985

RESEARCH ARTICLE

# Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review

Gali Pariente<sup>1</sup>, Tom Leibson<sup>1</sup>, Alexandra Carls<sup>1</sup>, Thomasin Adams-Webber<sup>2</sup>, Shinya Ito<sup>1,3,4,5\*</sup>, Gideon Koren<sup>6</sup>

1 Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada

2 Hospital Library, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada

3 Sick Children, Toronto, Ontario, Canada

Ontario, Canada

## Conclusion

This systematic review of pregnancy-associated PK changes identifies a significant gap between the accumulating knowledge of PK changes in pregnant women and our understanding of their clinical impact for both mother and fetus. It is essential for clinicians to be aware of these unique pregnancy-related changes in PK, and to critically examine their clinical implications.

Pariente G et al. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics. PLoS Med 2016;13(11):e1002160.

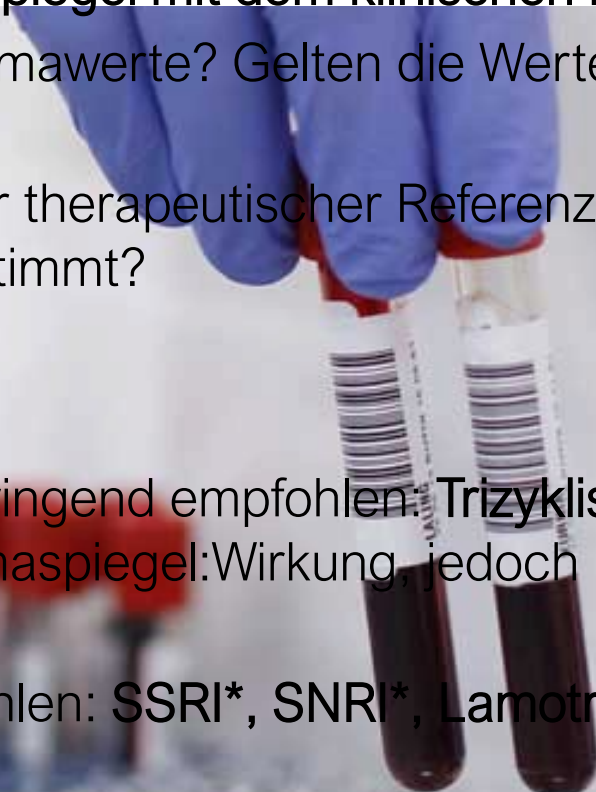
# Obstetric pharmacokinetic dosing studies are urgently needed

pharmacotherapy requires knowledge of the proper dosing in order to achieve the proper drug concentrations for efficacious management of the condition and to prevent poor fetal outcomes associated with poor maternal disease control.

as per this review. The decision to use medications during pregnancy should be based on a complete understanding of the risks and benefits and should include an understanding of how to optimally dose these medications in this population. Unfortunately, the knowledge of the risks, benefits, and optimal dosing are often incomplete; during pregnancy, these knowledge gaps in many cases are vast.



# Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) ermöglicht eine individuell angepasste Therapie

- 
- Korreliert der Plasmaspiegel mit dem klinischen Effekt?
  - Kenne ich die Zielplasmawerte? Gelten die Werte auch für Schwangere?
  - Wurde ein individueller therapeutischer Referenzbereich vor der Schwangerschaft bestimmt?
  - TDM obligat: **Lithium\***
  - TDM wegen UAW's dringend empfohlen: **Trizyklische Antidepressiva\***:  
gute Korrelation Plasmaspiegel:Wirkung, jedoch nicht zwingend  
Dosis:Wirkung
  - TDM in der SS empfohlen: **SSRI\***, **SNRI\***, **Lamotrigin\***, **Levetiracetam\***,  
**Lopinavir/Ritonavir**

\*AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie:  
Update 2011. <http://www.ppt-online.de/aktuelles-heft/artikel/2012/03/732.html>

AGNP=Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie

# Antibiotika

Arzneistoff	Metabolisierung	Dosisanpassung in der SS	Monitoring
Amoxicillin	10-30% hepatische Metabolisierung 60-70% unverändert renale Elimination durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion über OAT1	Im 2. und 3. Trimester und in den ersten Wochen postpartal: <b>Dosierungsintervall von 6-8 Std. auf 4 Std. verkürzen:</b> <b>6 x 250-500mg/Tag<sup>1),2)</sup></b>	empirische Dosiserhöhung wegen guter Verträglichkeit möglich, allenfalls TDM
Cefazolin	erhöhte glomeruläre Filtration, zu geringem Teil auch vermehrt aktive Sekretion (kein Metabolismus)	<b>Initialdosis erhöhen auf 2g* iv oder im, danach alle 3-6 Std. (4-8x täglich)</b> <b>Standarddosierung (je nach Schweregrad der Infektion)<sup>3)</sup></b>	s.o.
Cefuroxim	erhöhte glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion	<b>Dosiserhöhung je nach Schweregrad der Infektion auf 3-4 x 750mg/Tag; keine konkrete Dosierungsempfehlung<sup>4)</sup></b>	s.o.

OAT1 = organischer

Anionentransporter

\*bei adipösen Schwangeren evtl. 3-4g

<sup>1)</sup> Bookstaver et al. 2015 <sup>2)</sup> Andrew MA et al. 2007

<sup>3)</sup> Elkomy MH et al. 2014 <sup>4)</sup> Philipson A et al. 1982

# Anti-HIV Medikamente: Bsp. Lopinavir/Ritonavir

Arzneistoff	Metabolisierung	Dosisanpassung in SS	Monitoring
Lopinavir/ Ritonavir	Beschleunigte Metabolisierung über CYP3A (erhöhte freie Fraktion)	<b>Grundsätzlich keine Dosisanpassung notwendig:</b> 2 x 2 Tabl. zu 200mg (Lopinavir)/ 50mg (Ritonavir)  <b>Dosissteigerung gemäss TDM, falls Viruslast nicht ausreichend gesenkt werden kann<sup>1),2)</sup></b>	routinemässiges TDM mit monatlicher Bestimmung der Viruslast und CD4 <sup>+</sup> - Zellzahl <sup>3)</sup> Engmaschige Kontrolle im 3. Trimester

<sup>1)</sup> Ramautarsing RA et al. 2011 <sup>2)</sup> Calza L et al. 2012 <sup>3)</sup> Manavi K et al. 2007

# Antiepileptika

Arzneistoff	Metabolisierung	Dosisanpassung SS	Monitoring
Lamotrigin	Glucuronidierung über UGT1A4	<b>Bei einem Abfall der Plasmakonz. unter den Referenzwert, Dosis um 20-25% erhöhen; Wiedereinstellung alle 4-5 Wo</b>	TDM in mind. 4-wöchigen Abständen, peripartal wöchentlich, postpartal in den ersten Tagen, spätestens aber nach 2 Wochen
Levetiracetam	Keine CYP-Metabolisierung, unverändert renale Elimination  UGT= UDP-Glucuronyltransferase	<b>Wegen der erhöhten renalen Clearance ist eine Dosiserhöhung evtl. erforderlich</b>	Zwar korreliert die Dosis gut mit dem Plasmaspiegel, doch wegen der variabel aktivierten glomerulären Filtration wird TDM empfohlen

Capellari A et al. 2015; Garrity LC et al. 2014; Reisinger TL et al. 2013; Sabers A et al. 2012; Pennell PB et al. 2008, 2004; Tomson T et al. 2007; De Haan GJ et al. 2004

# Algorithmus für die Dosisanpassung von Lamotrigin

## Vor der Schwangerschaft

Mit/ohne oraler Kontrazeption\*:TDM, Bestimmung der individuellen RC

## Während der Schwangerschaft

LTG Plasmakonz.  $\geq$  RC: keine Dosisanpassung, alle 4-5 Wochen TDM

LTG Plasmakonz.  $<$  RC: Dosis um 20-25% erhöhen, alle 4-5 Wochen TDM und Dosis evtl. weiter steigern

## Nach der Schwangerschaft

- Falls die Dosis in der Schwangerschaft mehrfach erhöht wurde, in den ersten Tagen nach der Geburt um 20-25% senken
- TDM nach 1-2 Wochen postpartal:
  - LTG Plasmakonz.  $\leq$  RC: keine Dosisveränderung, erneut TDM nach 1-2 Wochen
  - LTG Plasmakonz.  $>$  RC: Reduktion der Dosis um 20-25%, erneut TDM nach 1-2 Wochen, evtl. weiter reduzieren

\*östrogenhaltig

LTG=Lamotrigin RC= Referenzkonzentration

Sabers A et al. 2012

# Psychopharmaka

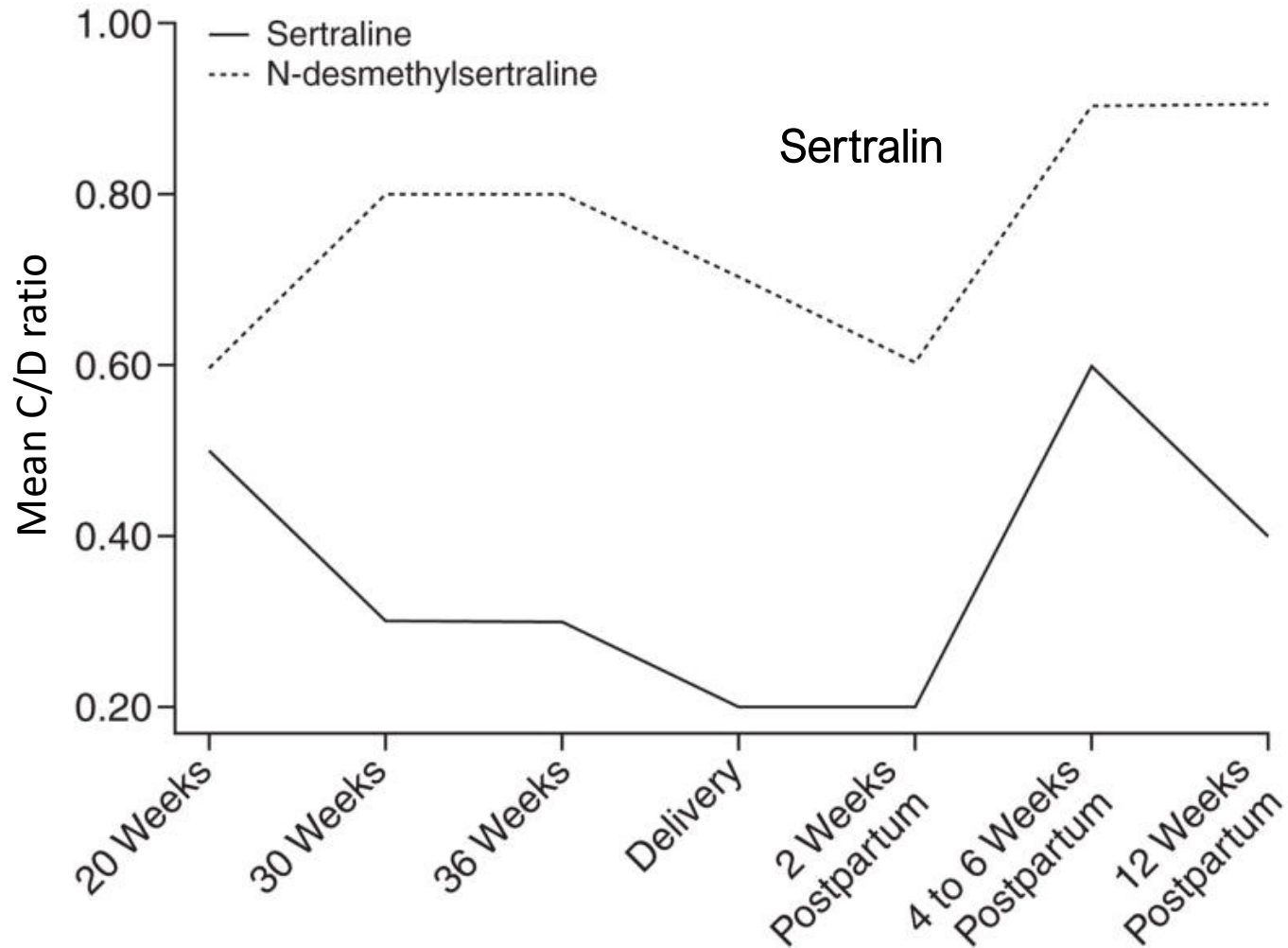
Arzneistoff	Metabolisierung	Dosisanpassung in SS	Monitoring
TZA: Amitriptylin	Verschiedene CYP-Enzyme, u.a. polymorphe Cyp2C19 und CYP2D6-Enzyme	<b>Dosiserhöhung</b> ab Ende 2. , anfangs 3. Trimester <b>oft erforderlich. Nach der Geburt Dosisreduktion</b>	TDM dringend empfohlen, Monitoring auf depressive Symptome*
SSRI: Citalopram	Verschiedene CYP-Enzyme, v.a. über das polymorphe CYP2C19-Enzym → sehr variabel induzierte Metabolisierung	<b>Dosiserhöhung</b> ab Ende 2. , anfangs 3. Trimester <b>oft erforderlich. Nach der Geburt Dosisreduktion</b>	TDM in der SS empfohlen, Monitoring auf depressive Symptome*
SSRI: Sertralin	Komplexe Metabolisierung über verschiedene CYP-Enzyme	<b>Dosiserhöhung (bis 100%)</b> gegen Ende der SS <b>erforderlich. Ab der 3. Wo nach der Geburt Dosisreduktion</b>	TDM in der SS empfohlen, Monitoring auf depressive Symptome*

\*z.B. Hamilton Depressive Scale

Paulzen M et al. 2017; Freeman MP et al. 2008; Sit DK et al. 2008; Anderson GD et al. 2005; Heikkinen T et al. 2002; Hostetter A et al. 2000

# Veränderter Metabolismus der Antidepressiva während der Schwangerschaft

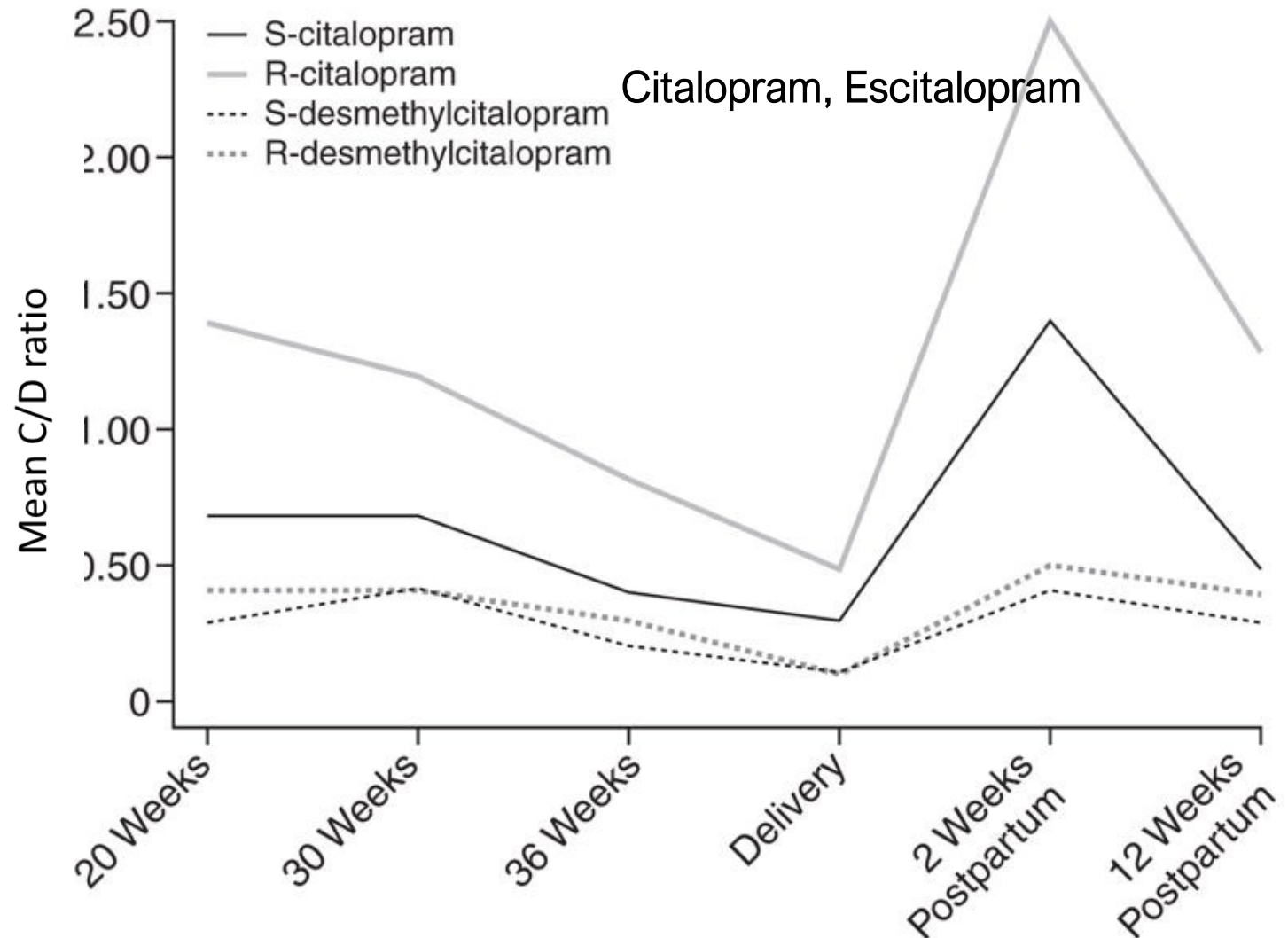
C: plasma concentration, D: dose



Sit D et al. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. J Clin Psychiatry 2008;69:652-8

# Veränderter Metabolismus der Antidepressiva während der Schwangerschaft

C: plasma concentration, D: dose



Sit D et al. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. J Clin Psychiatry 2008;69:652-8

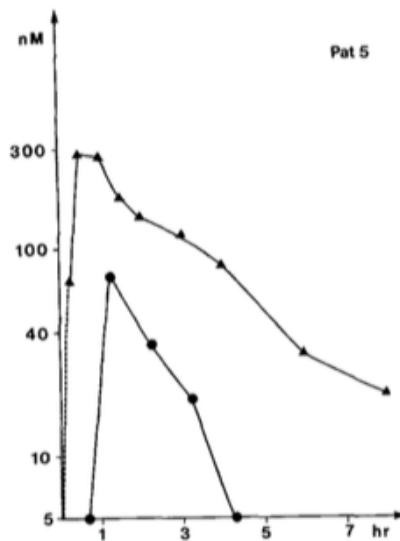
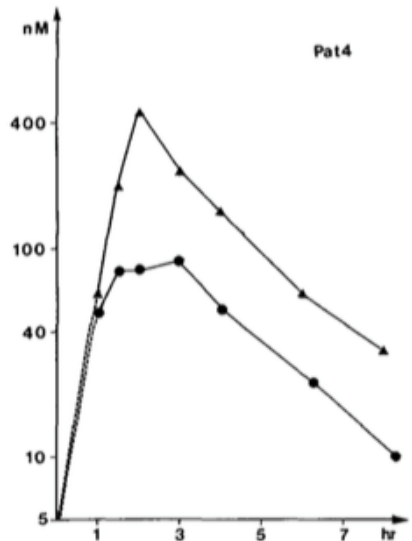
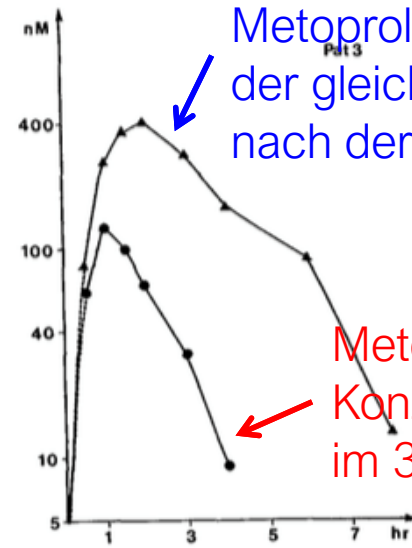
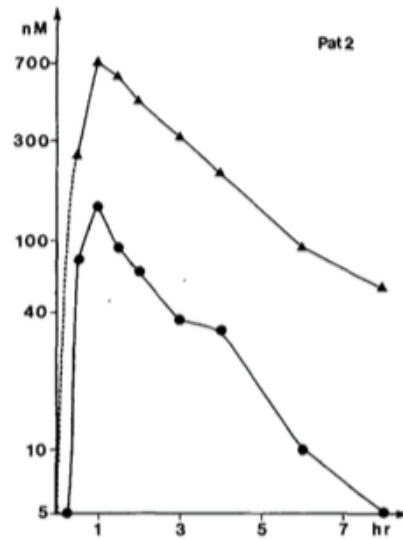
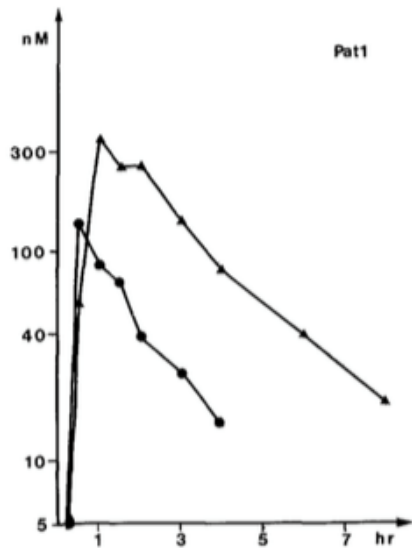


# Kardiovaskulär aktive Substanzen: Bsp. Metoprolol

Arzneistoff	Metabolisierung	Dosisanpassung in der SS	Monitoring
Metoprolol	Exzessive, fast ausschliessliche Metabolisierung über das polymorphe CYP2D6 → sehr variabel gesteigerte Metabolisierung	2 x täglich 50-100mg, max. 450mg/d <b>Dosiserhöhung individuell nach klinischen Symptomen</b>	Puls Blutdruck: Zielwerte ≤ 140/90 mmHg

Ruy R et al. 2016; Hoegstedt S et al. 1983,1985,1993

# Metoprolol



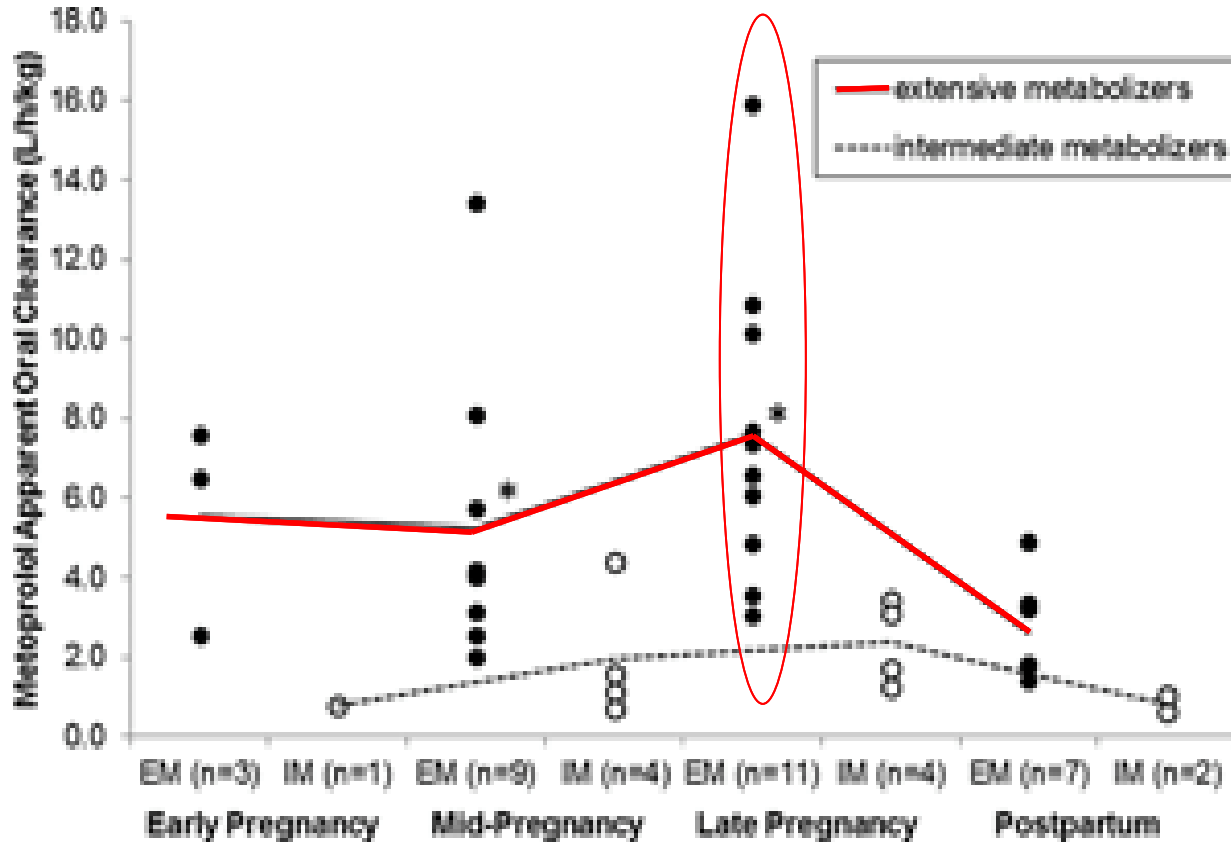
Clearance von Metoprolol im 3. Trimester im Mittel 4.4 x höher als postpartum

Hoegstedt et al. 1983

Fig. 1. Plasma concentration profiles after a single oral dose of metoprolol 100 mg in 5 women during the last trimester of pregnancy, and 12-23 weeks after parturition. The abscissa indicates the time [h] after dose. Triangles - concentration after pregnancy; filled circles - concentration during pregnancy

# Metoprolol

Clearance von Metoprolol ist abhängig vom Genotyp: Bei Ultrarapid-Metabolizern ist sie um das 19-fache höher als bei Poor-Metabolizern



# TAKE HOME MESSAGES



- Medikamente mit veränderter Pharmakokinetik in der SS stammen aus den Gruppen der **Analgetika, Antibiotika und anti-HIV Medikamente, Antidiabetika, Antiepileptika und Psychopharmaka, sowie kardiovaskulär aktiven Substanzen**
- Die **Clearance** kann in der Schwangerschaft oft (v.a. gegen Ende der SS) erhöht und die Wirkung des Medikamentes deshalb vermindert sein. **Dosissteigerungen sind oft notwendig** bei Analgetika, Antiepileptika, Psychopharmaka, Antidiabetika und kardiovaskulären Medikamenten (20% bis > 100%); bei Betalaktam-Antibiotika gelten die max. Standarddosierungen
- Offizielle Empfehlungen zur Optimierung der Pharmakotherapie von Schwangeren werden dringend benötigt (Listen u.a.)
- [www.sappinfo.ch](http://www.sappinfo.ch): „Richtig dosieren in der Schwangerschaft“