

Physiologische Veränderungen und medikamentöse Anpassungen im Wochenbett (Teil 1)

Barbara Lardi

Nach der Geburt muss sich sowohl der Körper der Mutter als auch jener des Neugeborenen innert kürzester Zeit auf die neuen Gegebenheiten einstellen. Die pharmakologischen Vorgänge in dieser vulnerablen Zeit sind eng mit den physiologischen verbunden, jedoch immer noch nur lückenhaft bekannt.

Im ersten Teil des Berichts über das Symposium 2019 der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie (SAPP) werden die physiologischen und pharmakokinetischen Veränderungen sowie die daraus resultierenden Dosierungsanpassungen besprochen.

Der zweite Teil wird sich mit pathologischen Zuständen während des Wochenbetts befassen.

Physiologische Veränderungen während des Wochenbetts

Die physiologischen Veränderungen bei der Mutter während des Wochenbetts sind vielfältig und individuell (vgl. Tabelle 1). Manche Veränderungen geschehen sofort; bis zur vollständigen Rückbildung dauert es aber 6–9 Monate.

Adäquate Schmerzbehandlung

Auch nach Wochen und Monaten nach der Geburt bestehen bei mehr als der Hälfte der Mütter noch gesundheitliche Probleme. Am häufigsten treten Müdigkeit, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, sexuelle Probleme, Hämorrhoiden, Dammschmerzen, Inkontinenz, Depressionen und Still Schwierigkeiten auf.

Viele Frauen bedürften einer adäquaten Schmerzbehandlung, finden aber oftmals wenig Gehör. Es gilt, die Schmerzen gezielt zu erfragen und eine neben-

wirkungsarme, stillverträgliche und wirksame Therapie zu finden (vgl. Tabelle 2). Dabei muss die Hebamme Regelabweichungen erkennen bzw. ausschliessen können. Evidenzbasierte Therapieempfehlungen im Wochenbett sind rar; es gibt aber Hinweise, dass Paracetamol im Wochenbett als Schmerztherapie weniger effektiv ist und Nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAR) bevorzugt werden sollten.

Referate von Sandra Grieder, Hebamme MSc, Dozentin an der ZHAW und freipraktizierende Hebamme, und von Christina Roth, Hebamme MSc, Dozentin an der ZHAW und freipraktizierende Hebamme.



Die physiologischen Veränderungen bei Mutter und Kind nach der Geburt haben oftmals auch Konsequenzen auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. © Adobe Stock

Tabelle 1. Physiologische Veränderungen im Wochenbett.

Uterus, Zervix, Vagina, Vulva, Beckenboden

- Schnelle hormonelle Umstellung mit dem Verlust der Plazentahormone (rasche Abnahme von HCG, HPL, Östrogenen und Gestagenen: Stimmungsschwankungen, Förderung der Rückbildungsvorgänge, Engerstellung der Blutgefässe, Zunahme von Peristaltik und Muskeltonus usw.).
- aBeim Stillen Anstieg von Prolaktin und Oxytocin (Milchbildung und -ausschüttung).
- Rückbildung des Uterus (1 Querfinger pro Tag).
- Heilung der Wundfläche, Kontraktionen zur Blutstillung.
- Veränderung des Wochenflusses.
- Muttermund schliesst sich.
- 4–6 Wochen postpartal steigt das follikelstimulierende Hormon und das luteinisierende Hormon an, i. d. R. Rückkehr von Menstruation und Fertilität.

Respiratorisches System

- Wieder Bauch-Brust-Atmung.
- Atemvolumen steigt.

Herzkreislaufsystem

- Kreislauf ist schwankend, Blutdruck sinkt.
- Blutplasma, Leukozyten und Hämoglobin sinken.
- Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren steigen an, um die Blutstillung zu gewährleisten.

Harnblase und Niere

- Umstellung der Nierenfunktion innert 3–4 Wochen.
- Tonusverminderung.
- Urinausscheidung bis 3000 ml/T.

Darm

- Normalisierung von Lage und Funktion des Darms in 3–4 Wochen postpartal.

Haut

- Pigmentierung nimmt ab.
- Striae gravidarum werden kleiner und heller.

Tabelle 2. Erlaubte Analgetika (Nicht-Opioide) während der Stillzeit.

Wirkstoff	Dosierung	Bemerkungen
Butylscopolamin	3 × 10–20 mg/Tag	Krampflösend, leicht sedierend; maximal 60 mg/Tag
Diclofenac	3–4 × 50 mg/Tag	
Ibuprofen	3–4 × 400 mg/Tag	
Mefenaminsäure	3–4 × 500 mg/Tag	
Metamizol	1 × 500–1000 mg/Tag	
Paracetamol	4 × 1000 mg/Tag	Maximaldosierung höchstens 1 Woche lang

Gemäss Handbuch Geburtshilfe des Universitätsspitals Zürich (2018, alphabetische Reihenfolge).

Notwendige Dosierungsanpassungen

Dass die pharmakokinetischen Veränderungen in der Schwangerschaft durchaus klinisch relevant sein können, wurde uns im vergangenen Jahr durch die Sicherheitsmeldungen von Swissmedic eindrücklich vor Augen geführt. Für Darunavir (Prezista®) in Kombination mit Cobicistat (Tybost®) wurde ein erhöhtes Risiko für eine Mutter-Kind-Übertragung des HI-Virus während des zweiten und dritten Trimenons aufgrund von geringeren Expositionswerten festgestellt (AUC für Gesamt-Darunavir im Vergleich zu postpartalen Werten um ≥ 50 % erniedrigt). Wenige Monate später wurde derselbe Effekt auch für die Kombinationstherapien mit Elvitegravir (in Genvoya® und Stribild®) zusammen mit Cobicistat beobachtet (24-h-Plasmakonzentration im zweiten und dritten Trimenon um ≥ 81 % geringer für Elvitegravir und um ≥ 60 % geringer für Cobicistat im Vergleich zu postpartalen Werten).

Solche Effekte können in allen Arzneimittelklassen auftreten, allerdings ist oftmals die klinische Relevanz aufgrund mangelnder Daten nicht klar.

Die Schwangerschaft geht oft mit tieferen Arzneimittelplasmakonzentrationen und kürzeren Wirkzeiten einher, denn alle ADME-Parameter können in der Schwangerschaft und Stillzeit von Veränderungen betroffen sein (vgl. Tabelle 3). Durch die Reduktion der Plasmaproteine im Blut erhöht sich die freie, pharmakologisch aktive Form des Wirkstoffs, jedoch wird auch die Elimination von stark plasmaproteingebundenen Wirkstoffen beschleunigt (v.a. relevant für hydrophile Wirkstoffe mit hoher Plasmaproteinbindung).

Bei antimikrobiellen Wirkstoffen, Antiepileptika und Antidepressiva muss mit

klinisch relevanten Veränderungen der Wirkstoffspiegel gerechnet werden. Deshalb wird im Folgenden auf diese Wirkstoffgruppen fokussiert (vgl. auch Tab. 4).

Von starken perinatalen Veränderungen betroffen sind Arzneimittel mit:

- Sehr hohem Verteilungsvolumen.
- Hoher Proteinbindung.
- Ausschliesslich unveränderter renaler Elimination.
- Metabolismus hauptsächlich über CYP P450-Enzyme.

Zur Beurteilung der kindlichen Verträglichkeit einer Therapie während der Stillzeit wird zuerst die Anreicherung des Wirkstoffs in der Muttermilch (Milch/Plasma-Quotient) betrachtet und über das Trinkvolumen des Kindes die relative Dosis des Kindes berechnet. Dieser Wert vermittelt uns Informationen über die erwartete theoretische Konzentration des Wirkstoffs im kindlichen Organismus, jedoch keine Informationen darüber, wie der Wirkstoff im kindlichen Organismus verarbeitet wird. Hierzu benötigen wir Pharmakokinetik- und Pharmakodynamikdaten des Kindes, welche leider in vielen Fällen nicht vorhanden sind.

Das Beispiel von Citalopram

Dies soll am Beispiel von Citalopram illustriert werden. In einer kleinen prospektiven Studie wurden die Citalopram-Plasmakonzentrationen von 11 Frauen mit einer täglichen Dosis von 20–40 mg Citalopram während der Schwangerschaft und während der Stillzeit gemessen. Während der Schwangerschaft resultierte diese Dosis in sehr tiefen Plasmaspiegeln; bei einer der 11 Schwangeren musste eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Unterstützende Massnahmen bei schmerzhaften Nachwehen

- Bettruhe, Atemtechnik.
- Wärme im Rücken/Kreuzbein.
- Information über die Funktion der Nachwehen.
- Blase leeren.
- Tee oder Bauchwickel mit Kamille und Gänsefingerkraut.

Tipps aus der Phytotherapie

- Arnika-Gel bei Dammverletzungen.
- Arnikaessenzkompressen in Nacken, auf Stirn oder Rücken bei Schmerzen nach einer PDA.
- Ringelblumenessenz in Form von Spülungen oder Auflagen mit Quark bei Wundheilungsstörungen.
- Senfmehlfussbad zur Anregung des Wochenflusses.
- Cardiodoron® Tropfen bei orthostatischer Dysregulation und postpartaler Hypotonie.

Referat von Dr. med. Angela Kuck

Bei der Geburt betrug die gemessene Plasmakonzentration von Citalopram und seinen Metaboliten beim Neugeborenen rund 60 % der mütterlichen Konzentration. Nach der Entbindung stieg die mütterliche Plasmakonzentration rasch an und bereits nach ungefähr 2 Wochen wurde fast die doppelte Plasmaspiegelkonzentration von Citalopram und seinen Metaboliten im mütterlichen Blut gemessen. Im Vergleich zur mütterlichen Plasmakonzentration war die Konzentration in der Muttermilch 2–3 Mal höher. Aufgrund der langen Halbwertszeit von ungefähr 35 Stunden macht eine Stillpause wenig Sinn. Bei den gestillten Neugeborenen war die Plasmakonzentration von Citalopram trotz der Anreicherung in der Muttermilch sehr tief oder nicht mehr nachweisbar (relative Dosis unter 5 %). Die Kinder wurden während eines Jahres weiter beobachtet und es wurden keine neurologischen Auffälligkeiten festgestellt. Dieses Beispiel macht deutlich, dass theoretische Überlegungen alleine nicht genügen und dringend mehr pharmakokinetische und pharmakodynamische

mische Daten bei Stillenden und Neugeborenen erfasst und ausgewertet werden sollten; solche Untersuchungen sind zwar aufwändig, ethisch aber unbedenklich.

Das Beispiel von Lamotrigin

Auch bei Lamotrigin sinken die Plasmaspiegel während der Schwangerschaft um mehr als 35 % verglichen mit der Baseline von vor der Schwangerschaft ab, was oftmals zu einer Zunahme der Anfallsfrequenz führt. Nach der Geburt steigt der

Lamotriginplasmaspiegel rasch wieder an. Für Lamotrigin existieren im Unterschied zu vielen anderen Arzneimitteln einige brauchbare Kinetikdaten, die ein prospektives klares Vorgehen ab Kinderwunsch bzw.

Beginn der Schwangerschaft ermöglichen: u. a. wird eine Dosisreduktion gemäss TDM (therapeutic drug monitoring) spätestens 2 Wochen nach der Geburt empfohlen (vgl. Tabelle 4). ■

Referat von Andrea Burch, eidg. dipl. Apothekerin, FPH klinische Pharmazie.

Literatur auf Anfrage

Korrespondenzadresse

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

Tabelle 3. Mögliche pharmakokinetische Veränderungen in der Schwangerschaft.

Adaption während der Schwangerschaft	Mögliche (!) Auswirkung auf die Pharmakokinetik
Einfluss auf Absorption	
Reduzierte gastrointestinale Motilität	<ul style="list-style-type: none"> • Oft tiefere Bioverfügbarkeit • Verzögerte C_{max} • Erhöhte alveoläre Absorption
Erhöhter Magen-pH	
Erhöhtes Herzminutenvolumen	
Erhöhtes Atemzugvolumen	
Einfluss auf Distribution	
Erhöhtes totales Körperwasser	<ul style="list-style-type: none"> • Tiefere C_{max} • Tiefere steady-state-Konzentrationen • Verzögerte Elimination von sehr lipophilen Arzneistoffen
Erweiterung durch das fetoplazentare Kompartiment	
Erhöhtes Blutvolumen	
Steigender Körperfettanteil (sehr variabel)	
Einfluss auf Metabolismus	
Erhöhte Leberdurchblutung	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderte Halbwertszeit (oft kürzer)
Gesteigerte Leberaktivität	
Veränderte Aktivität der CYP-P450-Enzyme	
Einfluss auf Elimination	
Gesteigertes Herzminutenvolumen	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderte Halbwertszeit (oft kürzer) • Oft kürzere Wirkzeiten
Gesteigerte Nierenfunktion: erhöhte Nierendurchblutung, erhöhte Durchlässigkeit der glomerulären Membran, gesteigerte aktive Sekretion durch erhöhtes p-Glykoprotein	

Tabelle 4. Arzneimittel mit peripartaler Dosisanpassung.

Anpassung postpartal gemäss TDM	
Lamotrigin	Dosisreduktion gemäss wöchentlichem TDM spätestens nach 2 Wochen postpartal
Lithium	Zu Beginn der Wehen reduzieren/pausieren für 24–48 h Nach der Geburt sofort präkonzeptionelle Dosis mit TDM alle paar Tage
Anpassung postpartal gemäss klinischem Ansprechen	
Thyroxin	Dosisreduktion abhängig von TSH-Werten
Citalopram, Sertralin	Dosisreduktion rasch postpartal
Methadon	Dosisreduktion rasch postpartal
Prospektive postpartale Anpassung gemäss Richtlinien/Literatur	
Amoxicillin (und andere Betalactam Antibiotika)	Verkürzung des Intervalls auf 4 h während der ersten Wochen postpartal (wegen erhöhter Clearance)
Metoprolol	Für Indikation Arrhythmie: ab Geburt maximale Dosis, soweit UAWs tolerierbar sind
Nifedipin	Für Indikation Hypertonie: Intervallverlängerung
Ohne Konsens zum peripartalen Management	
HIV-Therapeutika	Monatliche Bestimmung der Viruslast und CD4 ⁺ respektive kein Einsatz von Wirkstoffen, welche über CYP3A4 metabolisiert werden.