

Academia

Académie

Svizzera

Suisse

Farmacologia

Pharmacologie

Perinatale

Périnatale

Schweizerische

Akademie

Perinatale

Pharmakologie

Swiss

Academy

Perinatal

Pharmacology



Postpartalzeit und Medikamenteneinnahme – welche Aspekte sind zu beachten?

Andrea Burch, Apothekerin, Klinische Pharmazeutin FPH
Klinikbetreuung Kantonsapotheke Zürich / Universitätsspital Zürich



Welchen Einfluss hat das Arzneimittel auf das Ungeborene?

- Teratogenität: «äußere Einwirkungen, die Fehlbildungen beim Embryo hervorrufen können»
 - Chemikalien (inkl. Arzneimittel)
 - Krankheitserreger (z.B. Viren)
 - Strahlung

Welchen Einfluss hat die Schwangerschaft
auf das Arzneimittel?

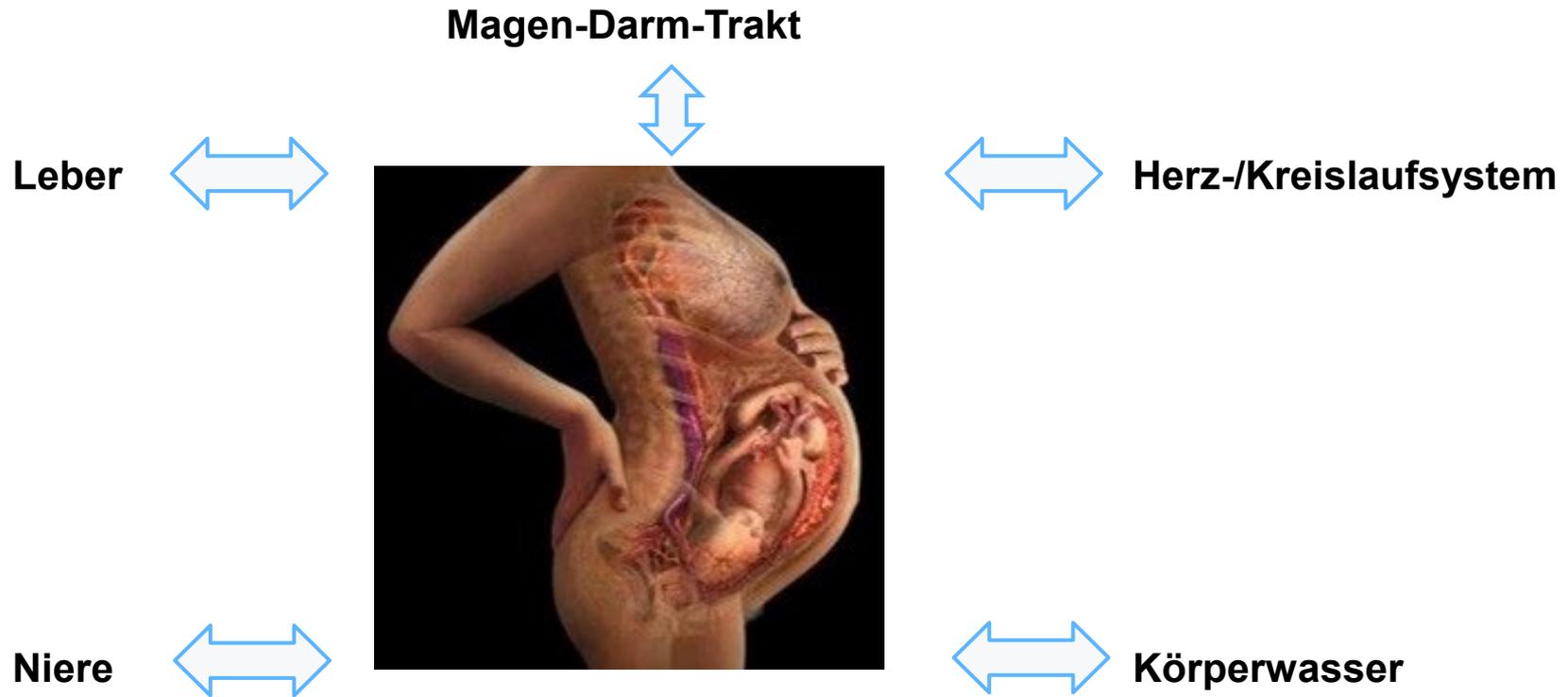




GEBURT



Physiologische Prozesse Schwangerschaft



Was verändert sich in der Schwangerschaft?

Intestinal

- Reduzierte gastrointestinale Motilität
- Erhöhter Magen-pH (!)

Pulmonär

- Erhöhtes Herzminutenvolumen
- Erhöhtes Atemzugsvolumen

→ Einfluss auf **Absorption des Arzneimittels**

Was verändert sich in der Schwangerschaft?

- Erhöhtes totales Körperwasser
- Erweiterung durch das plazenta-fetale Kompartiment
- Erhöhtes Blutvolumen
- Steigender Körperfettanteil (sehr variabel)

→ Einfluss auf **Verteilung / Distribution des Arzneimittels**

Was verändert sich in der Schwangerschaft?

- Gesteigerte Leberfunktion: erhöhte Durchblutung, veränderte Aktivität CYP-P450-Enzyme
- Einfluss auf **Metabolismus des Arzneimittels**

- Gesteigertes Herzminutenvolumen
- Gesteigerte Nierenfunktion: erhöhte Durchblutung, erhöhte Durchlässigkeit glomeruläre Membran, gesteigerte aktive Sekretion durch p-Glykoprotein↑
- Einfluss auf **Elimination des Arzneimittels**

Mögliche (!) Auswirkungen einer Schwangerschaft auf die Pharmakokinetik

Absorption: tiefere BV, verzögerte C_{\max} , erhöhte alveoläre Absorption

Distribution: tiefere C_{\max} , tiefere steady-state-Konzentrationen, verzögerte Elimination von sehr lipophilen Arzneimitteln

Metabolismus: veränderte $t_{1/2}$ (oft kürzer)

Elimination: veränderte $t_{1/2}$ (oft kürzer)

→ Schwangerschaft geht oft mit tieferen Arzneimittelplasmakonzentrationen und kürzeren Wirkzeiten einher

AUC: Area under the curve; C_{\max} / C_{\min} : max./min. Plasmakonzentration; BV: Bioverfügbarkeit
 $t_{1/2}$: Eliminationshalbwertszeit

Mother and Child: Medication Use in Pregnancy and Lactation

S Ito¹

Pregnancy and breastfeeding pose a unique challenge to drug development and clinical application. In addition to drug toxicity to the fetus *in utero* and infants through breastfeeding, alterations of pharmacokinetics in those women also need careful attention. How do we turn around the overall lack of drug efficacy and toxicity information for pregnant and breastfeeding women?

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 100 NUMBER 1 | JULY 2016

RESEARCH ARTICLE

Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review

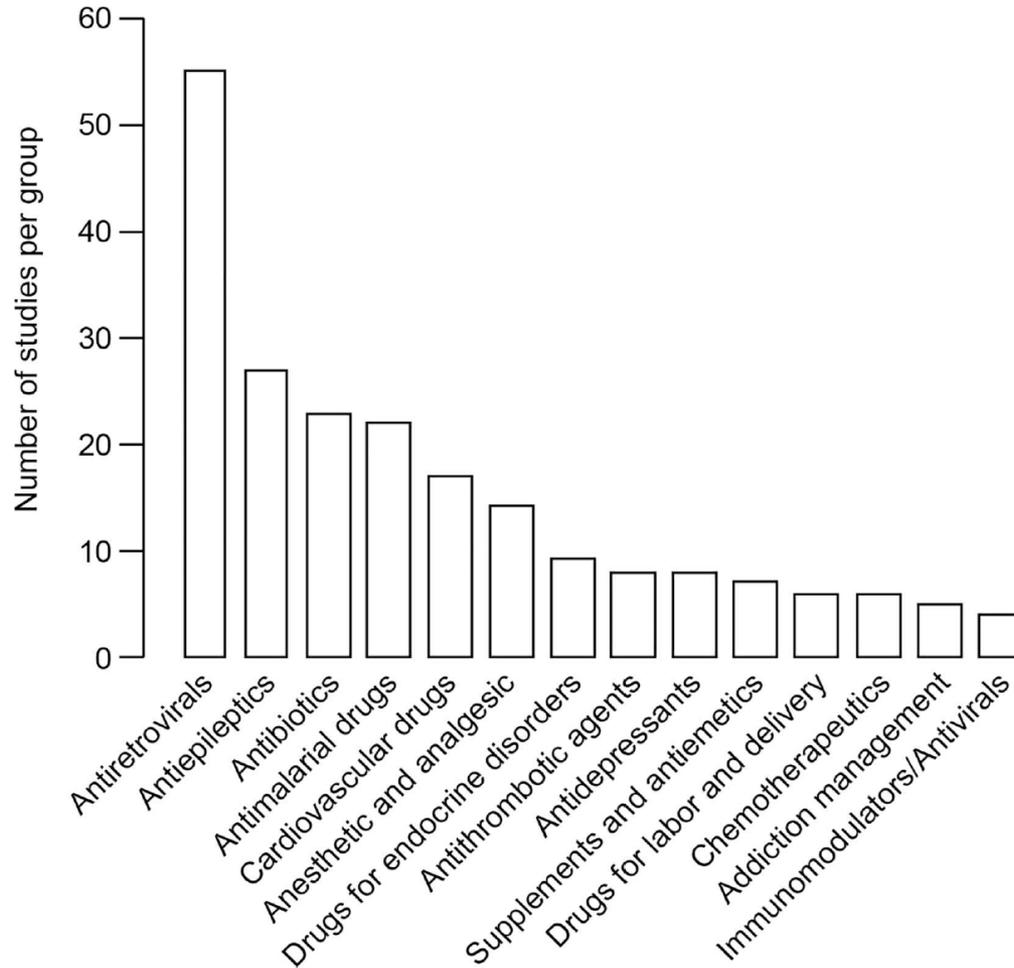
Gali Pariente¹, Tom Leibson¹, Alexandra Carls¹, Thomasin Adams-Webber², Shinya Ito^{1,3,4,5,*}, Gideon Koren⁶

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** Research Institute, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada, **4** Department of Paediatrics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, **5** Department of Pharmacology & Toxicology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, **6** Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

* Shinya.ito@sickkids.ca

PLOS Medicine | DOI:10.1371/journal.pmed.1002160 November 1, 2016

Vergleich Pharmakokinetik von Arzneimitteln: Schwangere vs. Nichtschwangere



Vergleich Pharmakokinetik von Arzneimitteln: Schwangere vs. Nichtschwangere

- Signifikante, schwangerschaftsinduzierte Veränderungen in Arzneimittelkinetik durch alle Arzneimittelklassen
 - Klinische Relevanz oft nicht klar
 - Klar klinisch relevant für: **Antibiotika, Antiepileptika, Antidepressiva**
- Empfehlungen für Dosisanpassungen/Management?

AUC: Area under the curve; C_{\max} / C_{\min} : max./min. Plasmakonzentration; $t_{1/2}$: Eliminationshalbwertszeit;

Koren G et al. 2018

Citalopram – Talspiegel Mutter

- **11 Schwangere mit Citalopram**
- **9 Nichtschwangere (Stillende) mit Citalopram**
- Dosis: 20-40 mg einmal täglich
- **Resultat: Talspiegel_{Schwangere} von Citalopram bzw. Citalopram / Metaboliten liegen bei der Entbindung rund 50- 30% tiefer als bei Nichtschwangeren (Stillenden)**

Klinische Relevanz?

- Während der Schwangerschaft muss das Ansprechen der Therapie monitorisiert werden
- An eventuelle Dosiserhöhung schon anfangs der Schwangerschaft denken!
- Case: eine Schwangere brauchte eine Dosiserhöhung von 20 mg auf 30 mg im dritten Trimester sowie von 30 mg auf 40 mg 3 Tage vor Sectio

Beispiel 1: Citalopram in SS und SZ

Talspiegel Mutter

Table II. Trough steady-state plasma and milk concentrations of citalopram, didesmethylcitalopram during pregnancy (n = 11) and lactation (n = 9)

	<i>CIT/DDD</i>	<i>CIT</i>
Maternal plasma concentrations (nmol/L)		
20-24 gestational weeks	78 ± 21	99 ± 50
28-32 gestational weeks	75 ± 18	92 ± 39
36-37 gestational weeks	77 ± 25	100 ± 52
<hr/>		
Delivery	98 ± 32	126 ± 61
2 d	87 ± 44	103 ± 45
4 d	101 ± 28	124 ± 45
2 wk	141 ± 25	199 ± 75
2 mo	132 ± 50	169 ± 69



Citalopram – Talspiegel Säugling / Milch

Table II. Trough steady-state plasma and milk concentrations of citalopram, didesmethylcitalopram during pregnancy (n = 11) and lactation (n = 9)

	<i>CIT/DDD</i>	<i>CIT</i>
Infant plasma concentrations (nmol/L)		
Delivery	62 ± 22	82 ± 50
2 d	39 ± 14	50 ± 24
4 d	24 ± 8.9	30 ± 12
2 wk	6.4 ± 4.2	8.9 ± 6.5
2 mo	2.7 ± 1.6	3.3 ± 2.2
Milk concentrations (nmol/L)		
4 d	251 ± 95	303 ± 133
2 wk	319 ± 53	445 ± 141
2 mo	234 ± 81	278 ± 91

Citalopram – Talspiegel Kind, Milch

- 11 Schwangere mit Citalopram
- 9 Nichtschwangere (Stillende) mit Citalopram
- Dosis: 20-40 mg einmal täglich
- **Resultat: Talspiegel_{Schwangere} von Citalopram bzw. Citalopram / Metaboliten sinken beim Kind nach der Geburt rasch ab trotz persistierenden hohen (und kumulierten) Milchkonzentrationen**

→ ?? War das vorauszusehen??

Wie kann man die «Stillkompatibilität» von Arzneimitteln beurteilen?

- Charakteristika der Arzneimittel
- Kennzahlen aus klinischer Forschung

Übertritt von Arzneimitteln in Muttermilch

Brust: 2 Mechanismen

1. Einschleusen via wassergefüllte Poren im Drüsenepithel:

v.a. kleine hydrophile Substanzen

2. Passive Diffusion:

für grössere und/oder lipophile Substanzen

Was geht in die Muttermilch?

Rascher Übertritt von Arzneimitteln, falls:

- geringe Molekularmasse (< 200 Da)
- lipophil = gute Fettlöslichkeit
- nicht ionisiert = keine Ladung
- alkalisch (pH Wert > 7)
- wenig proteingebunden

Was geht in die Muttermilch?

Halbwertszeit $t_{1/2}$ des Arzneimittels

- Zeitspanne, in welcher die Konzentration eines Arzneimittels im Organismus resp. im Blut auf ihren halben Wert (50%) absinkt
- „Elimination“ nach Abwarten von $5 \times t_{1/2}$
- Vermeidung von Konzentrationsspitzen durch Abwarten von $1-2 \times t_{1/2}$

**Keine „Elimination/Dekontamination“ der Milch durch
Abpumpen und Verwerfen!**

Was geht in die Muttermilch?

Kumulationsgefahr

- von alkalischen Substanzen wegen tieferem pH-Wert der Milch als der des Plasmas
- von lipophilen Substanzen (Fettgehalt Milch 3-5%)
- bei unreifer Leber- und Nierenfunktion des Säuglings

Kennzahl für Kumulation

M/P- Quotient

$$= \frac{\text{Konzentration Arzneimittels in Muttermilch}}{\text{Konzentration Arzneimittel im mütterlichen Plasma}}$$

→ Kurven verlaufen in der Milch und im Plasma nicht gleich

→ es sind mind. 2 M/P Bestimmungen zu unterschiedlichen Zeiten notwendig.

M/P < 1: keine Anreicherung in der Muttermilch

M/P ≥ 1: Vorsicht!

CAVE: Keine Aussage über Toxizität der erreichten Konzentration!

Wie stark wird der Säugling mittherapiert?

- Arzneimittelmengenexposition des Kindes
 - **Trinkmenge, Trinkintervall**
 - **Aufnahme vom kindlichen Darm** (Bsp. Heparin, Insulin)
- Verteilung im Körper
 - **Körperzusammensetzung**
- Abbau
 - **Reife des kindlichen Verdauungsapparates**
- Ausscheidung
 - **Reife der kindlichen Nieren**

Kennzahl für «Therapiedosis» des Säuglings

Relative Dosis (in %)

= Prozentualer Anteil der mütterlichen Dosis, die mit der Milch übergeht

$$= \frac{\text{Dosis via Muttermilch/kg Körpergewicht Kind}}{\text{Dosis der Mutter/kg Körpergewicht Mutter}} \times 100$$

→ Unter 3% (10%?) einer therapeutischen mütterlichen Dosis: kleines Risiko für toxische Wirkung beim Kind

CAVE: aktive Metaboliten, Unreife des kindlichen Organismus!

Instrumente zur Beurteilung der Stillkompatibilität

- Pharmakokinetik der Mutter - Anreicherung in der Muttermilch: **M/P - Quotient**
 - Säuglingsdosis: **Relative Dosis**
 - Abbau Mutter - Informationen über zeitlich erwartete (theoretische) Konzentration im kindlichen Organismus: **$t_{1/2}$**
- KEINE Informationen über “Verarbeitung” des Arzneimittels im kindlichen Organismus.
- *Pharmakokinetik- und -dynamikdaten des Kindes nötig!*

$t_{1/2}$ Halbwertszeit

Informationsquellen

- Drugs and Lactation Database:
<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>
- Embryotox.de
- Schaefer/Spielmann/Vetter/Weber-Schöndorfer.
Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 8. Aufl. 2012.
- www.sappinfo.ch; Wirkstoffmonographien (Zugang für Mitglieder)

Academia

Académie

Svizzera

Suisse

Farmacologia

Pharmacologie

Perinatale

Périnatale

Schweizerische

Akademie

Perinatale

Pharmakologie

Swiss

Academy

Perinatal

Pharmacology



Schneller Zugriff auf evidenzbasierte Daten zu Medikamenten in Schwangerschaft und Stillzeit:

**Schweizerische Akademie für Perinatale
Pharmakologie, SAPP**

Gegründet 2007

www.sappinfo.ch

Geschäftsstelle SAPP:

Universitätsspital Zürich

Forschung Geburtshilfe

Postfach125

8091 Zürich

Academia

Académie

Svizzera

Suisse

Farmacologia

Pharmacologie

Perinatale

Périnatale

Schweizerische

Akademie

Perinatale

Pharmakologie

Swiss

Academy

Perinatal

Pharmacology



Interdisziplinäre Plattform aus ÄrztInnen und PharmazeutInnen mit Spezialgebieten für Fachleute

Ziel

- SAPP sammelt Wissen und gibt es praxisnah weiter in Form von Monographien, Empfehlungen, Fortbildungen, Links und Infodienst
- SAPP ist Bindeglied zwischen Praxis, Forschung, Behörden und Industrie

Academia

Académie

Svizzera

Suisse

Farmacologia

Pharmacologie

Perinatale

Périnatale

Schweizerische

Akademie

Perinatale

Pharmakologie

Swiss

Academy

Perinatal

Pharmacology



SAPP Produkte

- **Bisher erschienen:**
- **Wirkstoffmonographien (n=43)** mit Angaben zu Kinetik, Dosierungen, UAW. Evidenz basiert (mit Angabe der Originalliteratur)
- **Therapeutische Empfehlungen (n=20)** bei interdisziplinären Problemen (z.B. Kopfschmerzen)
- **Listen und Dosierungen**
- **Tabellen im AmiKo Kompendium**

Academia

Académie

Svizzera

Suisse

Farmacologia

Pharmacologie

Perinatale

Périnatale

Schweizerische

Akademie

Perinatale

Pharmakologie

Swiss

Academy

Perinatal

Pharmacology



Unsere nächsten Fortbildungen:

SAPP Webinare Herbst 2020

Thema: «Anspruchsvolle Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit»

Daten: 17.9., 5.11. und 10.12.2020

SAPP Workshop in Zürich, 11.3.2021

Thema: «Phytotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit»



www.sappinfo.ch

SAPP Live Webinare

Anspruchsvolle Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit

Organisation

- Wissenschaftlich: Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach, UniversitätsSpital Zürich
- Technisch: Swisswebinar
- *Alle 3 Webinare jeweils donnerstags von 12.00-13.00 Uhr*

Programm und Referentinnen

- 17.09.2020 **Antiemese in der Schwangerschaft – Fokus Ondansetron**
Andrea Burch, Klinische Pharmazeutin FPH, KA Zürich
- 05.11.2020 **Blutdruckmittel in Schwangerschaft und Stillzeit - wie umstellen?**
Prof. Dr. med. Olav Lapaire, Frauenklinik, Universitätsspital Basel
- 10.12.2020 **Valproat in Schwangerschaft und Stillzeit – wie beraten?**
Prof. Dr. med. Stefan Rüegg, Universitätsspital Basel

Kreditpunkte pro Webinar:

Fachgesellschaft FPH Offizin (ID Nummer: XXXXX): 12.5

Schweizerische Gesellschaft für Klinische Pharmakologie u. Toxikologie (SGKPT):

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG):

Citalopram in der Stillzeit

- M/P- Quotient: 1-3 (Variation gross)
- Halbwertszeit $t_{1/2}$: 35 Std.
→ Stillpause nicht sinnvoll

ABER:

- Im Plasma des gestillten Neugeborenen tiefere Spiegel als bei der Mutter, mit steigendem Alter des Kindes (2 Mo) und aufgrund der zunehmenden Metabolisierung nur noch Spuren (relative Dosis <5%)

Citalopram in der Stillzeit

- Stillen ist trotz mütterlicher Einnahme von Citalopram empfohlen
- Kindliche Entzugerscheinungen sind möglich (falls Exposition schon in Schwangerschaft)
→ Gestillte Säuglinge mit weniger Adaptationsstörungen
- Sorgfältige Überwachung des Säuglings auf Nebenwirkungen (v.a. serotonerg: Unruhe, Schläfrigkeit, etc.)

GEBURT

Dosisanpassung

JA! →





Zum Mitnehmen

- Die Kinetik von Arzneimitteln (= was macht der Körper mit dem Arzneimittel) kann (!) in der Schwangerschaft verändert sein
 - Prospektives Management von Pharmakotherapien
 - Intuitive Dosisreduktion in Schwangerschaft per se kann FALSCH sein
 - Kein vorschneller Therapieunterbruch aufgrund von Schwangerschaft oder Stillzeit
- Empfehlung zum Stillen trotz Medikamenteneinnahme nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Einschätzung

Literatur

- Chan MT, Mainland P, Gin T. Minimum alveolar concentration of halothane and enflurane are decreased in early pregnancy. *Anesthesiology* 1996;85:782-6.
- Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014;5:65.
- Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72:184-91.
- Ito S. Mother and Child: Medication Use in Pregnancy and Lactation. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100:8-11.
- Koren G, Pariente G. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics and their clinical implications. *Pharm Res* 2018;35:61.
- O'Brien L, Baumer C, Thieme D. Changes in antidepressant metabolism in pregnancy evidenced by metabolic ratios in hair: a novel approach. *Forensic Sci Int.* 2010;196:93–6.
- Palahniuk RJ, Shnider SM, Eger EI. Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents. *Anesthesiology.* 1974;41:82-3.
- Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* 2016;13:e1002160.