



Arzneimittel

Praktische Dosierungsanpassungen in Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft wie auch postpartal kann es zu signifikanten pharmakokinetischen Änderungen kommen. Das optimale Vorgehen hinsichtlich der Dosisanpassung ist jedoch klinisch nur für wenige Substanzen untersucht, was in Beispielen beleuchtet wird. Pharmakometrische Computermodelle werden in Zukunft mehr und mehr die Formulierung von Dosierungsempfehlungen auf Basis von minimalinvasiven klinischen oder virtuellen Studien unterstützen.

Pharmakokinetische Änderungen in Schwangerschaft und Stillzeit

Physiologische Adaptationen während einer Schwangerschaft und postpartal passieren bei der Mutter, aber auch beim Kind respektive Ungeborenen.¹⁻³

Da sich entsprechend die Frage nach Dosisanpassungen während und nach der Schwangerschaft stellt, werden im Folgenden zunächst klinische Beispiele zur mütterlichen Dosisanpassung illustriert (Tab. 1), gefolgt von einer Diskussion zur Nutzen-Risiko-Abwägung und Forschungsentwicklung mittels Pharmakometrie.

Ansätze zur mütterlichen Dosisanpassung

Schwangerschaftsbedingte Medikation – Beispiel Nifedipin

Bei Indikation einer antihypertensiven Therapie mit Nifedipin in der Schwangerschaft ist zu beachten, dass die Clearance über CYP3A4 in der Schwangerschaft erhöht ist, was mit einer verkürzten Eliminationszeit von Nifedipin einhergeht.^{4,5} Dies kann zu Wirkverlusten im Lauf des Tages führen. Dem kann entgegengewirkt werden, indem das Dosierungsintervall verkürzt wird. Die so erreichten konstanteren Arzneimittelspiegel und stabileren Blutdruckwerte werden auch mit einer besseren Verträglichkeit assoziiert, insbesondere beim Einsatz als Tokolytikum bei grundsätzlich normotonen Frauen, welche stärker unter Kopfschmerzen aufgrund von

Nifedipin-assoziierten Blutdruckschwankungen leiden.

Schwangerschaftsunabhängige Medikation – Beispiel Penicillin G bzw. Betalaktame

Betalaktamantibiotika erreichen ihre maximale Wirksamkeit bei möglichst konstanten Plasmakonzentrationen über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des zu eradizierenden Pathogens. Aufgrund des erhöhten Verteilungsvolumens wie auch der erhöhten renalen Clearance von Penicillinen in der Schwangerschaft soll Penicillin G zur Behandlung von Streptokokken-B-positiven Frauen unter Geburt in einem verkürzten Intervall verabreicht werden, um effektive Wirkspiegel zu erreichen.^{6,7}

Vorbestehende mütterliche Therapie – Beispiel Lamotrigin

Plasmakonzentrationen des Antiepileptikums Lamotrigin sinken im zweiten und dritten Trimenon bei gleichbleibender Dosierung nachweislich ab.⁸ Dies ist insofern relevant, als ein Konzentrationsabfall um mehr als 35% ein Prädiktor für eine erhöhte Anfallsfrequenz ist.⁹ Postpartal wiederum steigen die Plasmakonzentrationen an. Dies kann bei unterlassener Dosierungsanpassung zu Überdosierungssymptomen führen. Eine individuell an der Patientin orientierte Dosisanpassung entsprechend der Plasmakonzentrationsmessung («Therapeutic Drug Monitoring», TDM) wird daher empfohlen.

KEYPOINTS

- Oft werden bei Schwangeren niedrigere Plasmaspiegel von Arzneimitteln im Vergleich zu Nichtschwangeren beobachtet, was das Risiko für Wirkungsabschwächung oder verkürzte Wirkzeiten birgt.
- Dies erfordert ein enges Monitoring und/oder möglicherweise eine Anpassung der Dosis respektive des Dosisintervalls während der Schwangerschaft (zum Erhalt der gewünschten Wirkung) sowie postpartal (zur Prävention von dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen).
- In der Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich Dosisänderung ist auch das ungeborene beziehungsweise gestillte Kind zu berücksichtigen.
- Pharmakometrische Modelle erlauben es, Vorhersagen von Kinetikänderungen und deren Variabilität in Schwangerschaft und Stillzeit quantitativ zu formulieren, selbst wenn noch wenige oder keine klinischen Daten dazu vorliegen.

Mütterliche Therapie mit Relevanz für das ungeborene Kind – Beispiel antiretrovirale Therapie

In den letzten Jahren gab es mehrere Untersuchungen, welche einen Abfall der Arzneimittelexposition im Plasma bei Schwangeren unter antiretroviraler Therapie mit Darunavir, Elvitegravir und dem Booster Cobicistat beschrieben haben, insbesondere im zweiten und dritten Trimenon.^{10,11} Dies wird durch einen erhöhten hepatischen Metabolismus über Cyto-

chrom-P450-Enzyme begründet. Die reduzierte Exposition erhöht theoretisch das Risiko für ein Therapieversagen mütterlicherseits, aber auch das Risiko für eine Mutter-Kind-Übertragung.^{12,13} Aktuell gibt es jedoch noch keine tatsächlichen Fallberichte dazu, und der adäquate Ansatz zur Dosisanpassung bleibt unklar.

Nutzen-Risiko-Abwägung für das Kind

Ob und in welcher Dosierung eine medikamentöse Therapie in und nach der Schwangerschaft am besten erfolgen soll, ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung für Mutter und Kind, unter Berücksichtigung von bekannten und unbekanntem Risiken während Schwangerschaft und Stillzeit. Ideal ist ein prospektives Management ab Kinderwunsch respektive bei Beginn der Therapie in der Schwangerschaft. Beispielsweise muss in der Schwangerschaft unter einer antidepressiven Therapie mit Citalopram das Risiko für einen Wirkverlust gegen das Risiko für Anpassungsstörungen des Neugeborenen nach Geburt abgewogen werden. Postpartal kommt es zu physiologischen Änderungen bei Mutter und Kind, die bei Beurteilung der Stillkompatibilität nebst dem Übergang der Arzneimittel in die Muttermilch zu berücksichtigen sind. Beispielsweise sinken beim gestillten Säugling gemessene Citalopram-Plasmakonzentrationen innerhalb der ersten zwei Lebensmonate bei konstanter Citalopram-Milchkonzentration um mehr als den Faktor 20 ab,¹⁴ unter anderem durch eine stetig steigende Eliminationskapazität des Säuglings.

Pharmakometrische Dosierungsempfehlung bei mangelnden Daten

Idealerweise liegen den Dosierungsempfehlungen in Schwangerschaft und Stillzeit klinische Daten zur Dosis-Expositions-Beziehung (Pharmakokinetik), Wirksamkeit und Sicherheit zugrunde. Solche Daten für Mutter und Kind zu erheben, ist in der Praxis jedoch oft nicht oder nur schwer möglich. Während Daten zur Sicherheit im Rahmen der Teratovigilanz bereits möglichst systematisch erfasst werden, fehlen häufig Daten zur Pharmakokinetik und zur davon abhängigen Wirksamkeit.

Dosisanpassungen gemäss «Therapeutic Drug Monitoring» (TDM) (patientinnenindividuell)		
	Während der Schwangerschaft	Postpartal
Lamotrigin^{17,18}	Erhöhung (siehe Algorithmus)	Reduktion, erste postpartale Messung spätestens nach zwei Wochen
Lithium¹⁹	Erhöhung, zu Beginn der Wehen reduzieren/pausieren für 24–48 Std.	Reduktion, sofort präkonzeptionelle Dosis mit TDM alle paar Tage
Dosisanpassungen gemäss klinischem Ansprechen (patientinnenindividuell)		
Thyroxin²⁰	Erhöhung ab 2. Trimester abhängig von TSH	abhängig von TSH
Citalopram, Sertralin^{21–23}	Erhöhung ab 2. Trimester	Reduktion rasch postpartal
Methadon²⁴	Erhöhung	Reduktion rasch postpartal
Dosisanpassungen gemäss Richtlinien (für die gesamte Population)		
Amoxicillin (Betalaktame)⁶	Intervallverkürzung	Intervallverkürzung auch noch während erster Wochen postpartal
Metoprolol^{25, 26}	evtl. Intervallverkürzung und/oder Erhöhung	Indikation Arrhythmie: ab Geburt Dosis maximal wie UAW tolerierbar
Nifedipin^{4, 5}	Intervallverkürzung	Indikation Hypertonie: Intervallverlängerung

Tab. 1: Beispiel von Dosisanpassungen gemäss «Therapeutic Drug Monitoring» (TDM), klinischem Ansprechen oder gemäss Richtlinien. TSH = Thyroidea stimulierendes Hormon

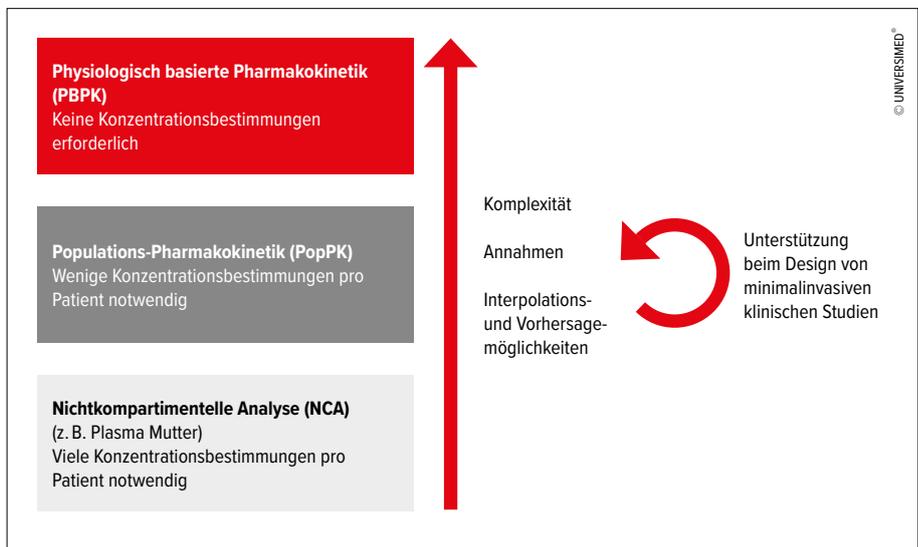


Abb. 1: Pharmakometrische Ansätze zur Vorhersage und Quantifizierung von Kinetikänderungen während und nach der Schwangerschaft beziehungsweise Stillzeit (adaptiert und modifiziert nach van Hasselt JG et al. 2012).²⁷ Durch Integration von bekannten physiologischen und arzneimittelspezifischen Parametern (Annahmen) in Modelle steigender Komplexität lässt sich die Notwendigkeit von invasiven klinischen Messungen (z. B. Plasmakonzentrationsbestimmung) reduzieren und eine Erwartung der Arzneimittelexposition in verschiedenen Verteilungsräumen (z. B. Plasma, Fetus, Milch, Neugeborenes) formulieren, welche durch minimalinvasive klinische Studien evaluiert werden können

Sogenannte pharmakometrische Ansätze unterstützen hier die quantitative Vorhersage von Kinetikänderungen während Schwangerschaft und Stillzeit unter Verwendung einer möglichst minimalen Anzahl von klinisch-invasiven Messungen der



TIPP



Lesen Sie dazu auch den Beitrag von Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach «Pharmakotherapie bei der Frau, bei Schwangeren und Stillenden» auf unserem Portal.



Arzneimittelkonzentration bei Mutter und Kind (Abb. 1): Im Vergleich zur klassischen nichtkompartimentellen Analyse, die viele Konzentrationsbestimmungen pro Patient erfordert, kommt die Analyse mittels Populationspharmakokinetik mit wenigen Konzentrationsbestimmungen pro Patient aus. Zusätzlich können relevante Informationen zur inter- und intraindividuellen Variabilität sowie zu physiologischen Vorgängen gewonnen werden.¹⁵ Komplexe Modelle der physiologisch basierten Pharmakokinetik erlauben ausserdem Vorhersagen allein aufgrund von bekannten «systemspezifischen» physiologischen Parametern in der Schwangerschaft oder beim Säugling (z. B. Herzzeitvolumen und Organperfusion, glomeruläre Filtrationsrate, hepatische Enzymaktivität) im Zusammenspiel mit bekannten «wirkstoffspezifischen» Eigenschaften (z. B. physiko-chemische Eigenschaften, Affinität zu bestimmten Enzymen).¹⁶ Die Zahl der Arzneimittel, die mittels Pharmakometrie charakterisiert werden, steigt stetig. Dies unterstützt die Formulierung von Dosierungsansätzen und das Design von weiteren klinischen Studien zur Evaluation von physiologisch basierten Vorhersagen. ■

Autorinnen:
Andrea Burch, MSc^{1,3}
Verena Gotta, PhD²

¹Schweizerische Akademie für Perinatale Pharmakologie (SAPP), Zürich

²Universitäts-Kinderspital beider Basel, UKBB
 Pädiatrische Pharmakologie & Pharmakometrie
³Spitalapotheke Universitätsspital Zürich
 E-Mail: andrea.burch@usz.ch

■1220

Literatur:

1 Ito S: Mother and Child: Medication use in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 100(1): 8-11 **2** Constantine MM: Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014; 5:65 **3** Palahniuk RJ et al. Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents. *Anesthesiology* 1974;41:82-3 **4** ter Laak MA et al.: Pharmacokinetics of nifedipine slow-release during sustained tocolysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53(1): 84-91 **5** Silberschmidt A-L et al.: Nifedipine concentration in maternal and umbilical cord blood after nifedipine gastrointestinal therapeutic system for tocolysis. *BJOG* 2008; 115(4): 480-5 **6** Andrew MA et al.: Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(4): 547-56 **7** Johnson JR et al. Optimal dosing of penicillin G in the third trimester of pregnancy for prophylaxis against group B Streptococcus. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:850-3 **8** Franco V et al.: Changes in lamotrigine pharmacokinetics during pregnancy and the puerperium. *Ther Drug Monit* 2008; 30(4): 544-7 **9** Pennell PB et al.: Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008; 70(22 Pt 2): 2130-6 **10** Momper JD et al.: Elvitegravir/cobicistat pharmacokinetics in pregnant and postpartum women with HIV. *AIDS* 2018; 32(17): 2507-16 **11** Momper JD et al.: Pharmacokinetics of darunavir and cobicistat in pregnant and postpartum women with HIV. *AIDS* 2021; 35(8): 1191-9 **12** Swissmedic: DHPC – Genvoya® (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) / Stribild® (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil)/Tybost® (Cobicistat). Verfügbar unter https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-/dhpc_evgcobi_pregnancy.html; zuletzt aufgerufen am 14. 2. 2024 **13** Swissmedic: DHPC – Prezista® (Darunavir). Verfügbar unter <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/>

humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-/dhpc-prezista_darunavir.html; zuletzt aufgerufen am 14. 2. 2023 **14** Heikkinen T et al.: Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72(2): 184-91 **15** Gotta V et al.: [Understanding and reducing the risk of adverse drug reactions in pediatric patients]. *Ther Umsch* 2015; 72(11-12): 679-86 **16** Dallmann A et al.: Physiologically based pharmacokinetic modeling in pregnancy: a systematic review of published models. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 104(6): 1110-24 **17** EURAP Study Group: Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66(3): 354-60 **18** Sabers A: Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: e1-4 **19** Wesseloo R et al.: Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. *Br J Psychiatry* 2017; 211:31-6 **20** Soldin OP et al.: Therapeutic drug monitoring during pregnancy and lactation: thyroid function assessment in pregnancy-challenges and solutions *Ther Drug Monit* 2010; 32: 265-8 **21** O'Brien L et al.: Changes in antidepressant metabolism in pregnancy evidenced by metabolic ratios in hair: a novel approach. *Forensic Sci Int* 2010; 196: 93-6 **22** Freeman MP et al.: Pharmacokinetics of sertraline across pregnancy and postpartum. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 646-53 **23** Sit DK et al.: Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 652-8 **24** Ke AB et al.: Expansion of a PBPK model to predict disposition in pregnant women of drugs cleared via multiple CYP enzymes, including CYP2B6, CYP2C9 and CYP2C19 *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 554-70 **25** Roston TM et al.: Caring for the pregnant woman with an inherited arrhythmia syndrome. *Heart Rhythm* 2020; 17(2): 341-8 **26** Haas DM, D'Alton M: Pharmacogenetics and other reasons why drugs can fail in pregnancy: higher dose or different drug? *Obstet Gynecol* 2012; 120(5): 1176-9 **27** van Hasselt JGC et al.: The status of pharmacometrics in pregnancy: highlights from the 3(rd) American conference on pharmacometrics. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74(6): 932-9