

Perinatale Pharmakologie – ein Update

Pharmazeutische Gesellschaft Zürich, 18.1.2018

Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach

Präsidentin SAPP

Klinik für Geburtshilfe, Univ.Spital Zürich

ursula.vonmandach@usz.ch

www.geburtshilfe.usz.ch

www.sappinfo.ch

A
S
P
P

ssociation

uisse

harmacologie

érinatale



S
A
P
P

chweizerische

Arbeitsgemeinschaft

Perinatale

harmakologie

S
A
P
P

wiss

Association

Perinatal

harmacology



Was ist perinatale Pharmakologie?

Definition

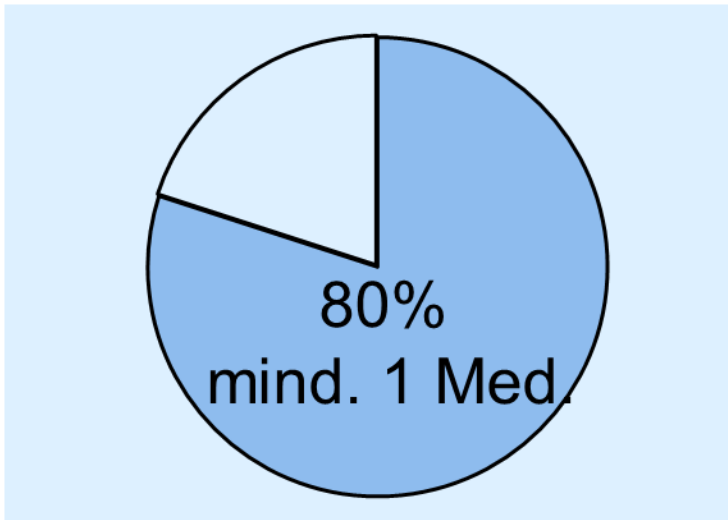
Wirkung von Medikamenten, Drogen und anderen Fremdstoffen in der Schwangerschaft und Stillzeit



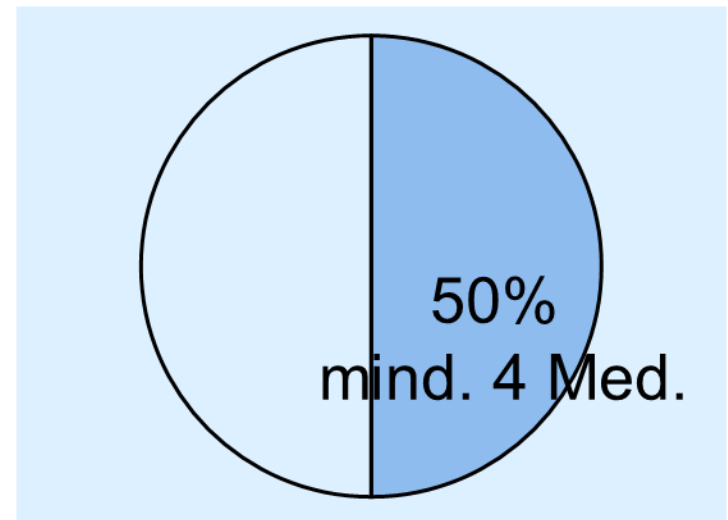
1. Schwangerschaft



Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft



Irvine L et al. Drug Saf 2010;33:593–604
Hunziker J. Master thesis, USZ, UBS 2014



Mitchell AA et al. Am J Obstet Gynecol
2011;205:51.e1-8

Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft ↑

Gründe

ALTER:

Vorbestehende, akute Erkrankungen ↑

Schwangerschaftsbeschwerden ↑

Komplikationen während Schwangerschaft, Geburt, Stillzeit ↑

Diverse:

Umwelteinflüsse, Allergien, Ernährung u.a.



Population «Schwangere und Stillende»

- Fachinfo: ungenügend



Therapieansätze für Schwangere und Stillende

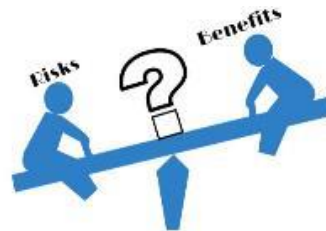
- Schwangere haben einen anderen Stoffwechsel als Nichtschwangere und Männer
- **Bei Schwangeren und Stillenden therapieren wir zwei Individuen mit unterschiedlichem und wechselndem Stoffwechsel**
- Verträglichkeit für Mutter und Kind:
Cave Fruchtschädigung!



Deshalb braucht es die perinatale Pharmakologie

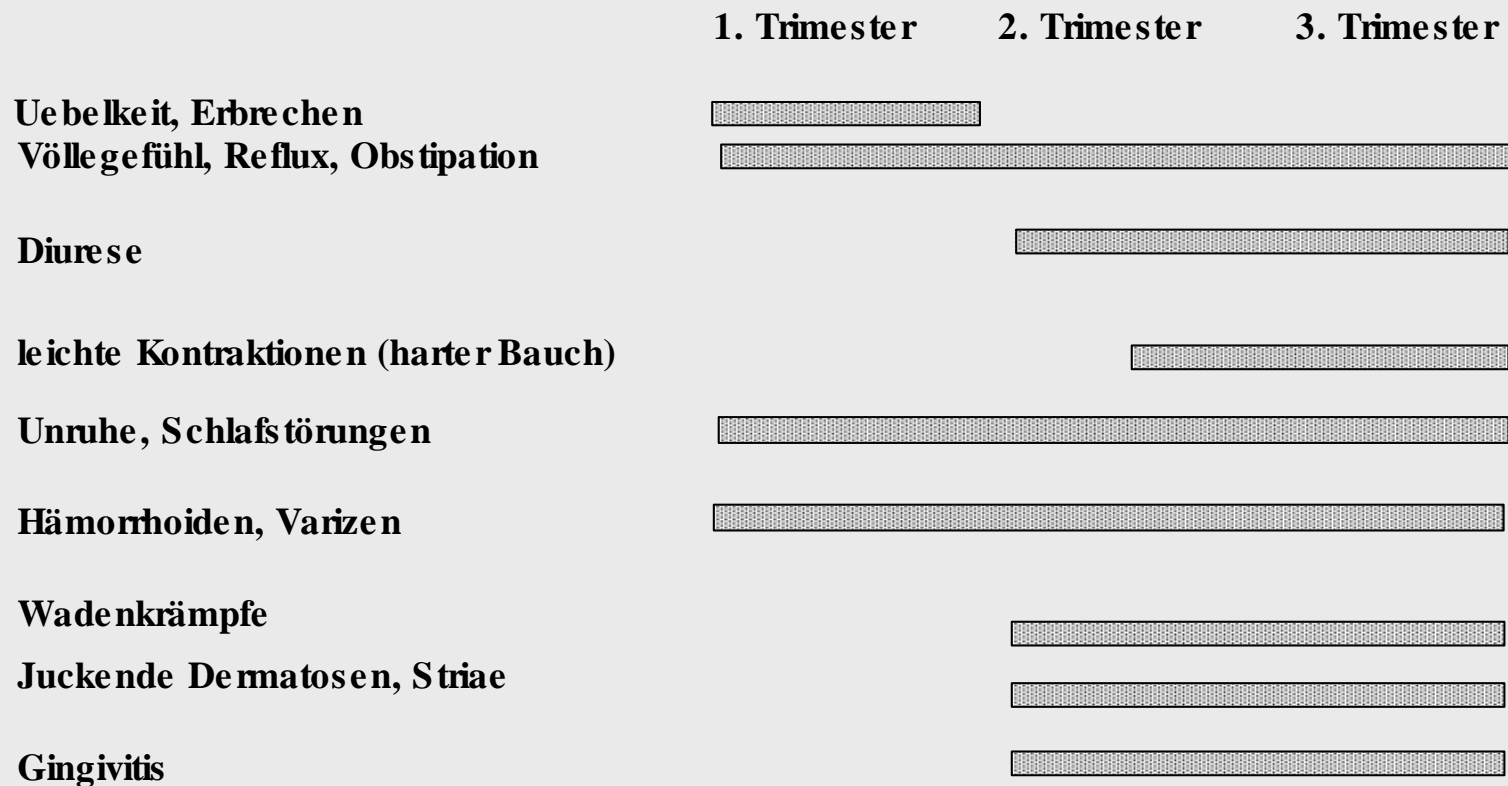
➤ Erhöhung der Sicherheit durch Erbringung der **Evidenz** mittels Forschung und Sammlung von Erfahrung

➤ Abschätzen von



SS-Beschwerden

Häufige Schwangerschaftsbeschwerden



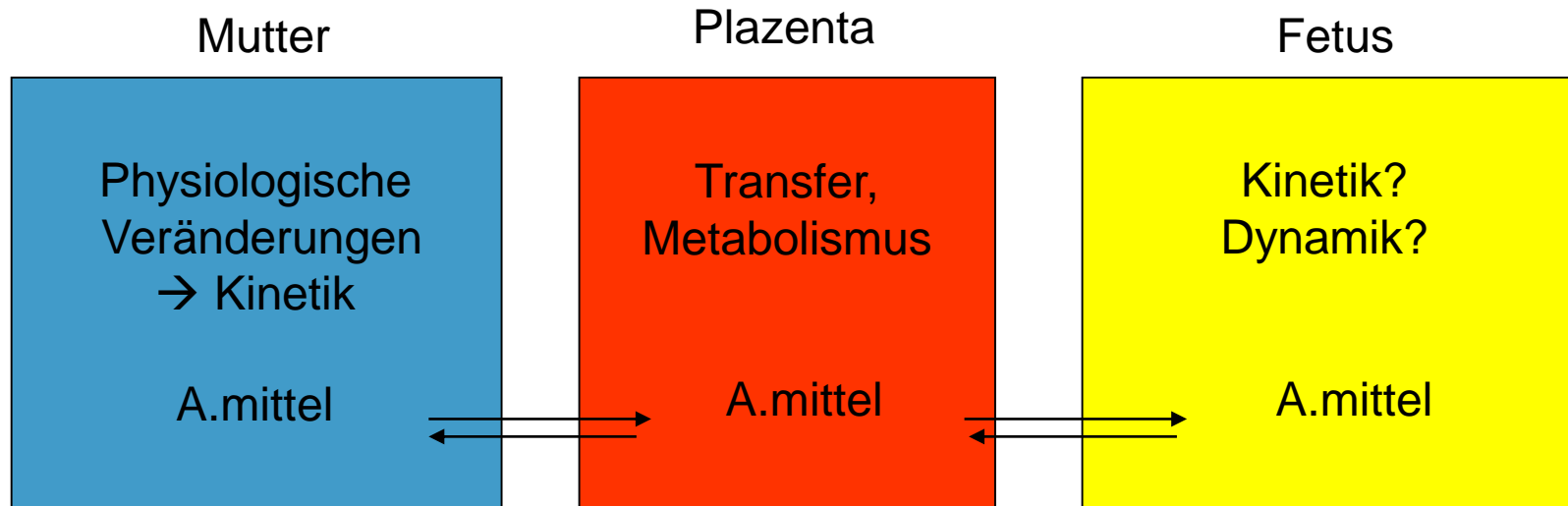
SS-Komplikationen

- Fehlbildung
- Kindl. Wachstumsverzögerung
- Infektion
- Blutarmut
- «Schwangerschaftsvergiftung»
(Präeklampsie)
- Schwangerschaftsdiabetes
- Drohende Frühgeburt
- Intrauteriner Fruchttod



Medikamente in der Schwangerschaft

3 Kompartimente in der Schwangerschaft



Medikamente in der Schwangerschaft

Mutter

Pharmakokinetik: Veränderungen verursacht durch die physiologischen Adaptationen

Absorption

Magen und Darm: Verminderung der Motilität

Lungen: Hyperventilation

Distribution

Herz: Zunahme des cardiac outputs

Gesamtkörperwasser, Fett: Zunahme

Blutvolumen, Durchblutung: Zunahme

Metabolismus

Leber: Abnahme/Zunahme der Funktion

Elimination

Niere: Zunahme der glomerulären Filtrationsrate

→ **Dosisanpassung!**

Pariente G et al. 2016



Medikamente in der Schwangerschaft

Fetus

Risikofaktoren für ein Medikament, fruchtschädigend (teratogen) zu sein (1):

- Applikationszeitpunkt des Arzneimittels (Schwangerschaftsalter)
- Dosis
- Chemische und pharmakologische Eigenschaften des Arzneimittels

Medikamente in der Schwangerschaft

**Risikofaktoren für ein Medikament,
teratogen zu sein (2):**

Pharmakokinetik bei Mutter und Kind

Pharmakogenetik bei der Mutter

Pharmakodynamik beim Kind



Medikamente in der Schwangerschaft

Häufig gebrauchte

Antianämika

Gastro-Enterologika

Antiinfektiva

Dermatologika

Analgetika

(Kompressionsstrumpfhosen)

Tokolytika

low dose Acetylsalicylsäure (100mg/Tag)

Details siehe www.sappinfo.ch: Positivlisten



Medikamente in der Schwangerschaft

Mit veränderter Pharmakokinetik in der SS

(und nachfolgend in der SZ)

Durch Originaldaten belegt

- Antiinfektiva: Penicilline
- Antiretrovirale Agenzien (*Simonetti FR et al. 2017*)
- Psychopharmaka: Antidepressiva SSRI, Antiepileptika
- Analgetika: Opiate, Opioide, Paracetamol
- Diverse: Metformin, Magnesiumsulfat

Theoretisch

- Alle mit einer extrem Kinetik, Dynamik oder Genetik!

→ **Anpassungen in der Dosis und Dosierung! Ev. Kontraindikation**

Ito S et al. 2016



Häufig gebrauchte off-label Medikamente in der Geburtshilfe

DCI Name	Markenname	Indikation	Beipackzettel	Alternativen
Misoprostol	Cytotec	Abort-, Geburtseinleitung	KI ganze SS	Prostaglandin E2
Prostaglandin E2	Propess, Prostin E2	Einleitung vor 37 SSW	Limitiert ab 37 SSW	Keine
Oxytocin	Syntocinon	Einleitung bei St.n. Sektio	Kontraindiziert nach Uterus-OP	keine
Ursodeoxycholsäure	De-Ursil, Ursofalk	SS-Cholestase	NW durch Excipients (Phthalat)	Keine
Cholestyramin	Quantalan	SS-Cholestase	NW durch Malabsorption	Keine
Varizellen-IG	Varitect CP	Varizellenprophylaxe in SS	Unklar	Keine
CMV-IG	Cytotect	CMV-Therapie in SS	Unklar	Keine

Häufig gebrauchte off-label Medikamente in der Geburtshilfe

DCI Name	Markenname	Indikation	Beipackzettel	Alternativen
Betamethason	Celestone Chronodose	Lungenreifungsinduktion	Tierstudien unerw. Wirkung	keine
Nifedipin	Adalat CR	Tokolyse	Tierstudien unerw. Wirkung	Gynipral, Tractocile
Indomethacin	Indocid u.a.	Tokolyse	Unerw. Humanwirkung	Gynipral, Tractocile
Progesteron	Utrogestan, Proluton depot	Tokolyseergänzung	Es gibt keine Indik. für Einsatz in SS	Gynipral, Tractocile
Aspirin 100	Diverse	Eklampsieprophylaxe	Unerw. Humanwirkung	Keine
Magnesiumsulfat	?	Eklampsieprophylaxe	?	Keine
LMW Heparine	Fragmin, Fraxiparin	Thromboseprophylaxe	Kontraindikation zur Therapie	Clexane

Verbotene Medikamente in der Schwangerschaft

Zu vermeiden bzw. durch andere zu ersetzen	Risiko-Kategorie*
ACE Hemmer	D
Antiepileptika	D
Benzodiazepine	D
Chinolone	D
Cumarin-Derivate	D
Ergotamin-Derivate	D
Jodsalze	D
Lithium	D
Tetrazykline	D
Absolut verboten (kontraindiziert)	
Lebendimpfstoffe zur aktiven Immunisierung	X
Sexualhormone	X
Vit. A (in hohen Dosen)	X
Vit. A-Säuren	X

*FDA, in CH nicht mehr vorgeschrieben



Trend Phytotherapie

Indikationen für Phytopharmaka in der Geburtshilfe:

- Husten
- Infektionen (Scheideninfekte u.a.)
- Schlafprobleme, Unruhe
- Übelkeit, Erbrechen
- Vegetative Beschwerden
- Vorzeitige Wehen

u.a.



Bryophyllum pinnatum

Indikationen: gegen hyperaktive Zustände

- Unruhe
- Schlafstörungen
- Vorzeitige Wehen, unruhiger Bauch (Tokolyse)
- Hyperaktive Blase
- ADHS

Dosierung

Oral

3-4x täglich 1-2 Tabletten

Intravenös

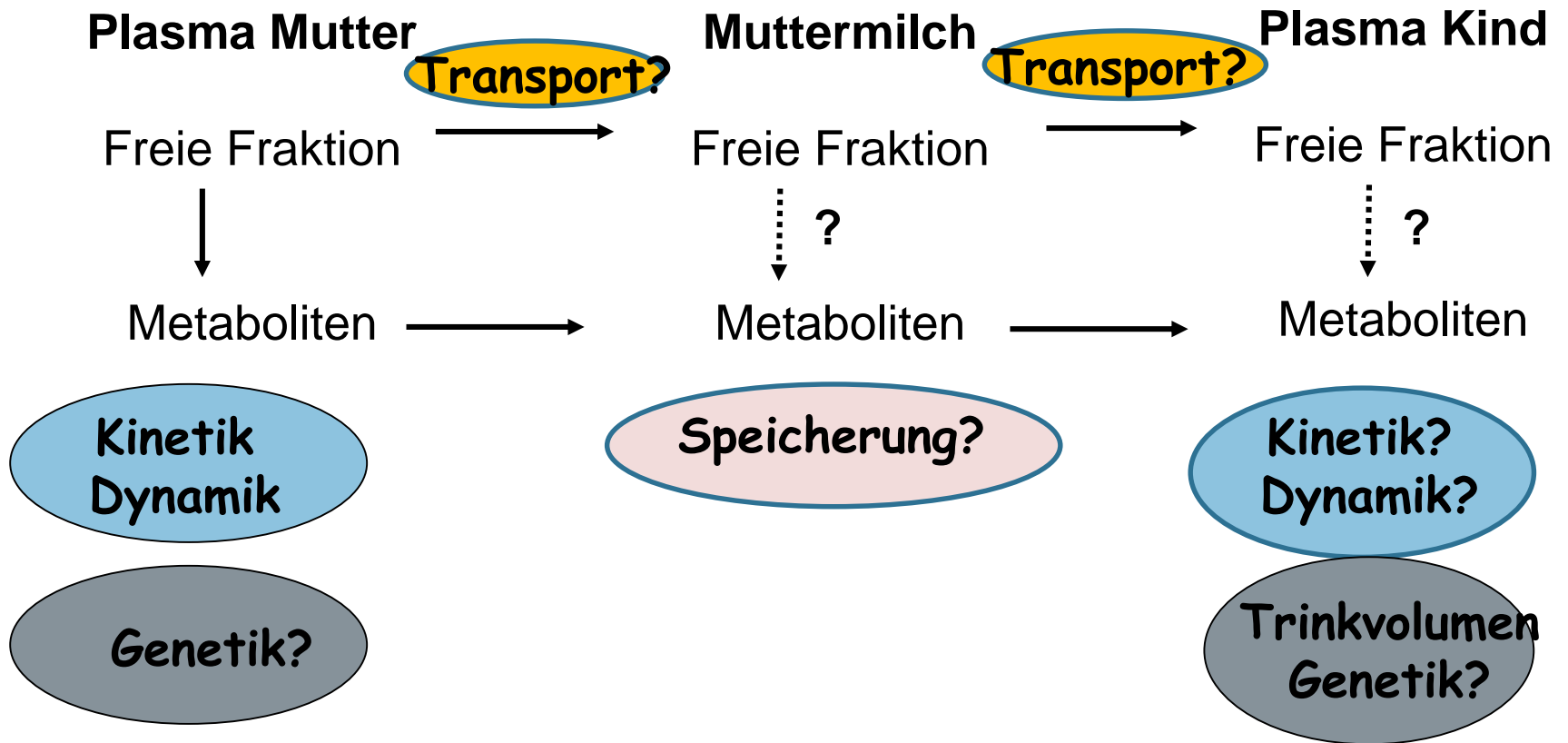
1 Amp./Std., max. 4 Amp./24 Std.



2. Stillzeit



Kompartimente und ihre Determinanten



Muttermilch

M/P: Quotient aus Konzentration des Arzneimittels in der Milch (M) und im mütterlichen Plasma (P)

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

Risikoabschätzung: $M/P \geq 1$: Vorsicht!

Gestilltes Kind

Gefahren bei:

- **Kumulierung in der Muttermilch**

bei basischen Substanzen wegen tieferem pH-Wert der Milch als der des Plasmas

bei fettlöslichen Substanzen (Fettgehalt Milch 3-5%)

- Mütterlichen und fetalen **extremen Arzneimittelabbauern**

- **Unreifer Leber- und Nierenfunktion des Säuglings**

(unbekannte Kinetik und Genetik bei Neugeborenen)

→ **relative Überdosierung, Toxizität, Sedierung**



Häufige Medikamente in der Stillzeit

Analog Schwangerschaft

- Mittel gegen Durchfall (Antidiarrhoika)
- Mittel gegen Erbrechen (Antiemetika)
- Mittel gegen Infektionen (Antiinfektiva)
- Mittel bei Atemwegserkrankungen
- Abführmittel (Laxativa)
- Beruhigungsmittel (Sedativa), leichte Schlafmittel
- Substitution, v.a. Eisen!
- Mittel gegen Krampfadern (Varizen)

Häufige Medikamente in der Stillzeit

Schmerzmittel (Analgetika)

- Ibuprofen: Algifor®, Dolocyl®
- Mefenaminsäure: Ponstan®
- Paracetamol: Dafalgan®, Panadol®

Mittel gegen Bluthochdruck (Antihypertonika)

- Methyldopa: Aldomet®
- Nifedipin (Adalat®)

Häufige Medikamente in der Stillzeit

Blutverdünner (Antikoagulantien)

- Heparin: Liquemin®, Fraxiparin®

Hormonelle Verhütungsmittel (Hormonelle Kontrazeptiva)

- Reine Gestagenpräparate (Minipille): Cerazette®
- Implanon®, Depo-Provera®

Verbotene Medikamente in der Stillzeit

Mittel gegen bakterielle Infektionen (Antibiotika)

Unerwünschte Wirkungen beim gestillten Kind:

Aminoglykosid-Antibiotika:

Ohrschädigungen

Chinolone:

Gelenkknorpelschädigung,
blutige Stühle

Chloramphenicol:

Knochenmarkschädigung
Wachstumshemmung

Tetrazykline:

Zahnverfärbung



Verbotene Medikamente in der Stillzeit

Diverse

Betablocker:	Milchrückgang, Kind: Absinken der Herzfrequenz und des Blutdrucks
Ergotamin:	Milchrückgang, Kind: Krämpfe
Oestrogene:	Milchrückgang
Reserpin:	Kind: Übersekretion d. Nasenschleimhaut
Salicylate:	Übersäuerung des Blutes, Gerinnungsstörungen
Mittel gegen Schilddrüsenüberfunktion	Kind: Kropfbildung
Krebshemmende Mittel:	Kind: Immun-, Knochenmarksdepression
Lithium:	Kind: Absinken des Blutdrucks, Zittern



Verbotene Medikamente in der Stillzeit

**Langzeitig angewendete
Beruhigungsmittel (Sedativa)*:**
Störung des ZNS, plötzlicher Kindstod



A
S
P
P

Association
Suisse
Pharmacologie
Périnatale



S
A
P
P

Schweizerische
Arbeitsgemeinschaft
Perinatale
Pharmakologie

S
A
P
P

Swiss
Association
Perinatal
Pharmacology

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



**Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für
Perinatale Pharmakologie, SAPP**

www.sappinfo.ch

Geschäftsstelle SAPP:
Universitätsspital Zürich
Forschung Geburtshilfe,
Postfach 125
8091 Zürich



UniversitätsSpital
Zürich

A
S
P
P

Association
Suisse
Pharmacologie
Périnatale



S
A
P
P

Schweizerische
Arbeitsgemeinschaft
Perinatale
Pharmakologie

S
A
P
P

Swiss
Association
Perinatal
Pharmacology

Interdisziplinäre Plattform aus PharmazeutInnen und ÄrztInnen mit Spezialgebieten



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



A
S
P
P

Association
Suisse
Pharmacologie
Périnatale



S
A
P
P

Schweizerische
Arbeitsgemeinschaft
Perinatale
Pharmakologie

S
A
P
P

Swiss
Association
Perinatal
Pharmacology



Ziele der SAPP

- Enttabuisierung der Population «Schwangere und Stillende»
- Sensibilisierung der Teamplayer für die aktuelle Situation
- Evidenz der off-label Medikamente
- Der Kinetik angepasste Dosierungen
- Klare Empfehlungen für die tägliche **PRAXIS**
- Offizieller Status der Population beim Gesetzgeber



A
S
P
P

Association
Suisse
Pharmacologie
Périnatale



S
A
P
P

Schweizerische
Arbeitsgemeinschaft
Perinatale
Pharmakologie

S
A
P
P

Swiss
Association
Perinatal
Pharmacology



Unsere nächste Fortbildung:

Workshop 15.3.18, Univ.spital Zürich

Thema: «Arzneimittel in SS und SZ - Hotspots von der Forschung für die Praxis»

Themen: Neue Schweizer Medikamentenliste, Dosierungsanpassungen, B. pinnatum, notwendige Impfungen

Anmeldung unter www.sappinfo.ch

