

Jahrgang 32

Nummer 16/17/2010

Pharmakokinetische Veränderungen in der Schwangerschaft (UP. Masche) 61

In der Schwangerschaft finden physiologische Anpassungsvorgänge statt, die sich auf die Pharmakokinetik von Medikamenten auswirken können. Meistens ist tendenziell ein Absinken der Plasmakonzentration zu erwarten. Die klinische Bedeutung der Veränderungen ist aber wenig untersucht, weshalb routinemässige Dosisanpassungen oder Plasmakonzentrations-Bestimmungen im Allgemeinen nicht empfohlen werden.

Schwangerschaftsdiabetes 66

Ob ein «Diabetesscreening» bei allen Schwangeren indiziert ist, wird international nicht einheitlich beurteilt. Sinnvoll ist die Untersuchung sicher bei Frauen mit einem erhöhten Diabetesrisiko. Bei der Behandlung steht die Diät im Vordergrund; bleiben die Glukosewerte erhöht, so ist eine Insulintherapie notwendig.

Myopathierisiko hoher Simvastatindosen 68**Nimesulid: Indikation limitiert** 68

Übersicht

Pharmakokinetische Veränderungen in der Schwangerschaft

UP. Masche

Manuskript durchgesehen von W.E. Haefeli

Frauen, die während einer Schwangerschaft keinerlei Medikamente verwenden, bilden eher die Ausnahme. Trotz grundsätzlicher Bedenken sieht man sich häufig veranlasst, in der Schwangerschaft Medikamente zu verschreiben. In erster Linie handelt es sich um die Behandlung von Schwangerschaftsbeschwerden oder -komplifikationen. Es können jedoch auch andere Probleme oder chronische Erkrankungen vorliegen, die sowohl um der Gesundheit der Mutter als auch um der des Kindes willen eine längerfristige medikamentöse Therapie erfordern. So erhöhen ungenügend behandelte Erkrankungen wie ein Diabetes mellitus, eine Epilepsie oder eine Depression das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen. Die schädigenden Effekte, die eine Substanz auf den Embryo oder Fetus ausüben könnte, stehen dabei im Zentrum der Erwägungen. Tabelle 1 vermittelt einen Überblick, welche Medikamente in der Schwangerschaft am häufigsten gebraucht werden.¹⁻³

Eine Schwangerschaft geht mit erheblichen physiologischen Veränderungen einher, die sich auf Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination von Medikamenten auswirken. Zudem entsteht mit der sogenannten fetoplazentaren Einheit ein zusätzlicher Verteilungsraum.⁴ Der vorliegende

Artikel befasst sich in einem ersten allgemeinen Teil mit diesen schwangerschaftsbedingten Veränderungen und ihren grundsätzlichen Folgen für die Pharmakokinetik und geht im zweiten Teil auf einzelne Medikamentengruppen ein, bei denen zum Teil entsprechende In-vivo-Daten vorhanden sind.

Schwangerschaftsbedingte pharmakokinetische Veränderungen

Resorption

In der Schwangerschaft *verlangsamt sich die gastrointestinale Motilität* bzw. die Magen-Darm-Passage. Ein wichtiger Grund ist die zusätzliche Bildung von Progesteron, das auf die glatte Muskulatur relaxierend wirkt. Bei Substanzen, die rasch aufgenommen werden, kann dies die Resorption verzögern und die Plasma-Spitzenkonzentration vermindern; bei solchen, die langsam aufgenommen werden, kann sich die Resorption dagegen verbessern, da mehr Zeit für den Absorptionsprozess zur Verfügung steht.

Infolge einer *verminderten Säuresekretion* im Magen steigt der pH-Wert, was den Ionisierungsgrad von schwachen Säuren und Basen verändern und deren Resorption beeinflussen kann.

Wegen des *vergrösserten Herzminutenvolumens*, der *Hyperventilation* und der *vermehrten Gewebedurchblutung* ist damit zu rechnen, dass die Resorption bei inhalierten sowie subkutan, intramuskulär und transdermal verabreichten Medikamenten zunimmt.⁵⁻⁷

Ob der Einfluss dieser physiologischen Veränderungen nicht nur von theoretischem Interesse ist, sondern auch praktische Relevanz besitzt, ist kaum erforscht.⁸

Verteilung

In der Schwangerschaft nimmt der gesamte Wassergehalt um bis zu 8 Liter zu, wovon sich 60% auf Plazenta, Fetus

und Amnionflüssigkeit verteilen. Die restlichen 40% tragen zur Vergrößerung des mütterlichen Plasmavolumens und der Extrazellulärflüssigkeit bei. Die Expansion des Plasmavolumens führt zu einer Verdünnung, die sich bei wenig eiweissgebundenen Medikamenten direkt, bei stark eiweissgebundenen indirekt über eine Abnahme der Transportproteine äussert. Zum Beispiel nimmt die Albuminkonzentration bis zur Geburt um 20 bis 40% ab. Dadurch sinkt die *Gesamtkonzentration* von eiweissgebundenen Medikamenten; die Konzentration an ungebundener, pharmakologisch aktiver Substanz nimmt dagegen nicht ab, sondern vorübergehend eher zu, umso mehr als Medikamente auch vermehrt durch endogene Stoffe von den Eiweiss-Bindungsstellen verdrängt werden. Allerdings ist letztlich auch beim ungebundenen Medikamentenanteil mit einer Konzentrationsabnahme zu rechnen, wenn der Verdünnungseffekt spielt oder ein beschleunigter Abbau stattfindet. Ebenso vergrössern sich in der Schwangerschaft die *Fettdepots* um 3 bis 4 kg, was bei lipophilen Stoffen zu einer Zunahme des Verteilungsvolumens und einer Verlangsamung der Elimination führt.^{3,6}

Metabolismus und Elimination

Durch die Schwangerschaft verändern sich verschiedene Komponenten, welche die hepatische Clearance einer Substanz bestimmen. So nimmt der Blutfluss in der Leber zu, was sich vor allem auf Substanzen mit einer hohen hepatischen Extraktionsfraktion wie zum Beispiel Morphin oder Nikotin auswirkt, indem die Clearance um 60 bis 70% zunimmt. Die erniedrigte Proteinbindung und der dadurch erhöhte Anteil an ungebundener Substanz führt unmittelbar zu einem verstärkten Abbau vor allem von Medikamenten mit einer niedrigen Extraktionsfraktion, was zum Beispiel die verstärkte Clearance von Valproinsäure (Depakine®

u.a.) erklärt. Beim Metabolismus ist zu berücksichtigen, dass die Aktivität der Leberenzyme zu- oder abnehmen kann, wobei die Mehrheit der Zytochrom-P450-Isoenzyme (CYP) und Glukuronyltransferasen (UGT) durch die vermehrten Geschlechtshormone induziert werden;^{1,5} Details sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Weil in der Schwangerschaft auch der *Blutfluss in den Nieren* und damit die *glomeruläre Filtrationsrate* steigen, nimmt die Ausscheidung von Medikamenten mit einer hohen *renalen Clearance* zu (z.B. bei Penicillinen oder Lithium), so dass unter Umständen vermehrte Kontrollen der Plasmakonzentration nötig sind. Begünstigt wird eine Zunahme der Filtration ausserdem durch den Anstieg der freien Fraktion bei stark proteingebundenen Substanzen.

Feto-plazentare Einheit

Mit Plazenta und Fetus werden in der Schwangerschaft zusätzliche Kompartimente aufgebaut – mit dem Begriff der feto-plazentaren Einheit zusammengefasst –, welche die Pharmakokinetik von Medikamenten beeinflussen können. Viele Substanzen treten durch passive Diffusion vom mütterlichen in den fetalen Blutkreislauf über. Eiweissgebundene Medikamente und solche mit grosser Molekularmasse (Heparin, Insulin) vermögen die Plazenta nicht oder kaum zu passieren. Daneben existieren auch aktive Transportmechanismen; so findet man in der Plazenta eine starke Expression von sogenannten ABC-Effluxtransportern wie zum Beispiel dem P-Glykoprotein (ABC steht für «ATP binding cassette») und beschreibt, dass diese Transportproteine mit Hilfe von ATP Stoffe von intra- nach extrazellulär verschieben). Unterschiede beim pH-Wert und der Eiweissbindung können ebenfalls dazu beitragen, dass zwischen mütterlichem und fetalem Kompartiment verschiedene Konzentrationen herrschen.

Tabelle 1: Typische Medikamente, die in der Schwangerschaft verwendet werden¹⁻²

Medikamentengruppe	Im Vordergrund stehende Substanzen
Analgetika	Paracetamol, nicht-steroidale Entzündungshemmer**, Opiode**
Antiarrhythmika	Adenosin, Betablocker, Kalziumantagonisten*, Digoxin
Antibiotika	Penicilline, Cephalosporine, Azithromycin, Erythromycin, Clindamycin
Antidepressiva	Trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Antidiabetika	Metformin, Glibenclamid, Insulin
Antiemetika	Erstgenerations-H1-Antagonisten, Metoclopramid, Domperidon
Antiepileptika	Lamotrigin, Gabapentin
Antihypertensiva	Labetalol, Nifedipin, Methyldopa
Antikoagulantien	Niedermolekulare Heparine
Antimalariamittel	Mefloquin*
Antiretrovirale Substanzen	Zidovudin, Lamivudin, Nevirapin, Efavirenz*, Tenofovir, Emtricitabin
Immunsuppressiva	Kortikosteroide
Magensäurehemmer	H2-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer
Neuroleptika	Haloperidol, atypische Neuroleptika
Thyreostatika	Propylthiouracil
Tuberkulostatika	Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid
Virostatika	Aciclovir

* Im ersten Schwangerschaftsdrittel vermeiden

** Im letzten Schwangerschaftsdrittel vermeiden

Tabelle 2: Veränderungen der hepatischen Enzymaktivitäten^{7,13,16}

Enzym	Aktivitäts- oder Expressionsänderung			Schwangerschafts-relevante Substrate (kursiv, wenn In-vivo-Daten vorhanden)
	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon	
CYP1A2	- 33%	- 50%	- 65%	Coffein, Theophyllin
CYP2A6	Keine Daten	+54%	+54%	Nikotin
CYP2B6	Verstärkte Aktivität (keine detaillierten Daten)			Bupropion
CYP2C9	=	=	+20%	Glibenclamid, nicht-steroidale Entzündungshemmer, Phenytoin
CYP2C19	Keine Daten	- 50%	- 50%	Nelfinavir, Protonenpumpenhemmer
CYP2D6	+26%	Erhöht (keine detaillierten Daten)	+50%	Citalopram, Dextromethorphan, Fluoxetin, Indinavir, Metoprolol
CYP3A4	Erhöht (keine detaillierten Daten)	Erhöht (keine detaillierten Daten)	+50 bis +100%	Azithromycin, Clindamycin, Erythromycin, Kortikosteroide, Mefloquin, Methadon, Nifedipin
UGT1A1	Verstärkte Aktivität (keine detaillierten Daten)			Labetalol, Paracetamol
UGT1A4	+200%	+200%	+300%	Lamotrigin
UGT2B7	Keine Daten	Keine Daten	+50 bis +200%	Zidovudin
N-Acetyltransferase 2	Verminderte Aktivität (keine detaillierten Daten)			Coffein, Isoniazid

Die Plazenta ist in beschränktem Umfang Stoffwechsellorgan, da sie über Enzyme verfügt (z.B. CYP1A1), die sich am Abbau von Medikamenten beteiligen. Beim Feten finden ebenfalls Verteilungs- und Eliminationsvorgänge statt. Die abbauenden Enzyme sind indessen noch nicht ausgereift und zeigen im Allgemeinen eine geringere Aktivität als bei der Mutter. Ein grosser Teil der Elimination läuft über eine Rückdiffusion in den mütterlichen Kreislauf, zum Teil ebenfalls als aktiver Prozess über Transportproteine.^{5,9}

Auswirkungen auf spezifische Substanzgruppen

Antiepileptika

Bei schwangeren Frauen, die wegen einer Epilepsie oder einer psychiatrischen Erkrankung mit Antiepileptika behandelt werden, muss man immer versuchen, eine optimale Balance zu finden: einerseits bedeutet die Grundkrankheit sowohl für die Mutter wie für das Kind ein erhöhtes Risiko; andererseits können die meisten Antiepileptika Missbildungen hervorrufen, das intrauterine Wachstum verzögern und zum Teil die nachgeburtliche Entwicklung verzögern.

Antiepileptika zählen zu den Medikamenten, bei denen die Pharmakokinetik in der Schwangerschaft am eingehendsten untersucht worden ist. Als Faustregel gilt, dass die Gesamt-Plasmakonzentrationen der Antiepileptika mit zunehmender Schwangerschaftsdauer abnehmen, was auf eine verminderte Konzentration der Bindungsproteine und verstärkte Clearance zurückzuführen ist. Am besten belegt sind die Veränderungen bei *Phenytoin* (Phenydan® u.a.) und bei *Lamotrigin* (Lamictal® u.a.), während sie bei anderen Substanzen weniger klar oder gar widersprüchlich sind; sehr lückenhaft

ist das Wissen bei der Mehrheit der neueren Antiepileptika. Details zu den einzelnen Substanzen und den pharmakokinetischen Veränderungen finden sich in Tabelle 3.

Regelmässige *Messungen der Plasmakonzentration* («Therapeutic Drug Monitoring») während der Schwangerschaft werden von den Fachleuten bei denjenigen Antiepileptika empfohlen, bei denen eine ausgeprägte Konzentrationsabnahme erwartet wird (z.B. Lamotrigin). Dass ein «Therapeutic Drug Monitoring» generell bei allen Antiepileptika in der Schwangerschaft nötig sei, wird jedoch verneint. Auch ausserhalb einer Schwangerschaft misst man der Therapiekontrolle mit Plasmakonzentrations-Bestimmungen geringere Bedeutung zu als früher. Die als therapeutisch bezeichneten Plasmakonzentrationen beruhen nämlich kaum auf systematischen Untersuchungen, sondern reflektieren hauptsächlich die Streubreite in einer mit den üblichen Dosen behandelten Population. Eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung fehlt meist, und es gibt grosse Variationen beim individuellen Ansprechen; so gibt es Epilepsiekranken, bei denen eine Anfallskontrolle bereits unterhalb, und solche, bei denen sie erst oberhalb der als therapeutisch bezeichneten Konzentration gelingt. Zudem sind für Schwangere keine therapeutischen Bereiche festgelegt. Von untergeordnetem Wert bleiben Plasmakonzentrations-Bestimmungen, wenn aktive, für die Wirkung mitverantwortliche Metaboliten gebildet werden. Es liess sich bislang nicht zeigen, dass wiederholte Antiepileptikaspiegel-Messungen in der Schwangerschaft die Anfallskontrolle verbessern. Rein auf Plasmakonzentrationen basierende Dosissteigerungen bergen die Gefahr, dass der Fetus einer erhöhten Medikamentenmenge ausgesetzt wird, ohne dass die Behandlung der mütterlichen

Tabelle 3: Beobachtete pharmakokinetische Veränderungen von Antiepileptika

Substanz	Clearance	Plasma-Gesamtkonzentration
Carbamazepin	- 11% bis +27% (Hauptmetabolit Carbamazepin-10,11-Epoxid, ist pharmakologisch aktiv)	- 42 bis +12%
Gabapentin	?	?
Lamotrigin	+65 bis +230%	- 53 bis - 66%
Levetiracetam	+243%	- 60% im 3. Trimenon
Oxcarbazepin	?	Monohydroxy-Derivat (= aktiver Metabolit): - 36 bis - 61%
Phenytoin	+19 bis +150%	- 60 bis - 70%
Tiagabin	?	?
Topiramate	?	?
Valproinsäure	Erhöht im 2. und 3. Trimenon	- 39%
Zonisamid	?	?

Grundkrankheit verbessert würde. Sinnvoller erscheint es, wenn man Dosisanpassungen gemäss der klinischen Beobachtung vornimmt. Hilfreich kann auch sein, wenn man Plasmakonzentrationen aus Zeiten mit einer guten Anfallskontrolle zur Verfügung hat, so dass man einen individuellen therapeutischen Bereich festlegen kann, an dem man sich in der Schwangerschaft orientieren kann. Wegen der veränderten Eiweissbindung sollte man wenn immer möglich die Konzentration des freien Anteils messen; besonders gilt das für Antiepileptika mit hoher Eiweissbindung wie Phenytoin oder Valproinsäure.¹⁰⁻¹²

Psychopharmaka

Die Pharmakokinetik von Psychopharmaka in der Schwangerschaft ist wenig untersucht. Bei den *Antidepressiva* gibt es Daten zu Citalopram (Seropram[®] u.a.) und Fluoxetin (Fluctine[®] u.a.); bei diesen beiden Medikamenten liess sich nachweisen, dass das Verhältnis von Hauptmetabolit zu Muttersubstanz ansteigt, was auf einen beschleunigten Abbau schliessen lässt.¹³ Keine näheren Angaben lassen sich zu *Neuroleptika* finden. CYP2D6 spielt eine zentrale Rolle beim Metabolismus von vielen Antidepressiva und Neuroleptika. Da es in der Schwangerschaft vermehrt exprimiert wird, ist davon auszugehen, dass Antidepressiva- und Neuroleptika-Konzentrationen in der Schwangerschaft tendenziell absinken. Eine Ausnahme scheinen schwangere Frauen mit fehlender oder verminderter CYP2D6-Aktivität zu sein («poor metabolizers»), bei denen entsprechende Substrate – aus nicht ganz klaren Gründen – in ihrer Konzentration eher ansteigen (wie es am Beispiel von Paroxetin [Deroxat[®] u.a.] gezeigt wurde).¹⁴

Lithium wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, was in der Schwangerschaft eine verstärkte Elimination erwarten lässt.¹⁵ Deshalb soll die Lithiumkonzentration während der Schwangerschaft und um die Geburt engmaschig kontrolliert werden.

Antihypertensiva und Antiarrhythmika

Für diese Medikamentengruppe gibt es ebenfalls wenig schwangerschaftsspezifische Kinetik-Daten. Bei *Methyldopa* (Aldomet[®]) dürfte der renal ausgeschiedene Teil in der

Schwangerschaft zunehmen; trotzdem ist erfahrungsgemäss keine Dosisanpassung nötig, vermutlich weil keine direkte Beziehung zwischen Plasmakonzentration und blutdrucksenkender Wirkung existiert. *Labetalol* (Trandate[®]) wird über das Isoenzym UGT1A1 glukuronidiert und rascher abgebaut, was unter Umständen eine Dosiserhöhung erfordert, um zur gewünschten Blutdrucksenkung zu gelangen. Auch bei *Nifedipin* (Adalat[®] u.a.) nimmt die Biotransformation in der Schwangerschaft zu. Es wird durch CYP3A4 abgebaut und ist eine Substanz mit einer hohen hepatischen Extraktionsrate, was in der Schwangerschaft zu einer zusätzlichen Beschleunigung der Elimination führt.¹⁶

Antibiotika

Die meisten Betalaktam-Antibiotika sind hydrophil und passieren die Plazenta rasch. Sie werden über die Nieren ausgeschieden, so dass ihre Elimination in der Schwangerschaft in der Regel beschleunigt ist, was zu einer verminderten Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) führen kann. Eine Ausnahme bildet offenbar das Drittgenerations-Cephalosporin *Ceftriaxon* (Rocephin[®] u.a.), bei dem man in der Schwangerschaft keine Veränderungen der Plasmakonzentration gemessen hat.^{5,15}

Antimalariamittel

Weil eine Malaria-Erkrankung in der Schwangerschaft eine besondere Gefahr darstellt, sollte eine Prophylaxe durchgeführt werden, wenn eine Reise in ein Risikogebiet unumgänglich ist. *Chloroquin* (Nivaquine[®] u.a.), in der Schwangerschaft ein Antimalariamittel der Wahl, kann wegen der weit verbreiteten Resistenz nur noch ausnahmsweise eingesetzt werden. Seinen Platz hat *Mefloquin* (Lariam[®] u.a.) eingenommen – wobei es Fachleute gibt, die von der Verwendung im ersten Trimenon abraten.¹⁷ Mefloquin ist auch die Substanz, zu der am meisten schwangerschaftsspezifische pharmakokinetische Daten vorliegen; sie zeigen, dass Clearance und Verteilungsvolumen zunehmen und die Plasmakonzentration abnimmt. Die Kombination von *Atovaquon/Proguanil* (Malarone[®]) sollte nur bei fehlender Alternative eingesetzt werden. Auch bei diesem Präparat ist mit einem Absinken der Plasmakonzentration zu rechnen.^{18,19}

HIV-Medikamente

Mit einer antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft soll die mütterliche Infektion behandelt und eine Übertragung aufs Kind verhindert werden. *Zidovudin* (Retrovir®) steht bei einer HIV-Infektion in der Schwangerschaft im Vordergrund, auch weil es sich gut als Prophylaxe gegen eine vertikale Übertragung eignet. Es wird in der Leber glukuronidiert und in der Schwangerschaft rascher abgebaut. Da *Zidovudin* aber wie alle Nukleosidanaloga ein «Prodrug» ist, das erst intrazellulär in die aktive Form überführt wird – durch ein Enzym, das bereits bei niedriger Substratkonzentration gesättigt ist –, kann man nicht von einem direkten Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirkung ausgehen. Deshalb wird *keine* Dosisanpassung empfohlen. *Lamivudin* (3TC® u.a.) ist in der Schwangerschaft das am zweithäufigsten eingesetzte HIV-Medikament und bildet zusammen mit *Zidovudin* das Rückgrat einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung. Es wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, wobei bislang keine schwangerschaftsbedingte Veränderung beobachtet wurde. Andere Nukleosid- und Nukleotid-Analoga, die in der Schwangerschaft eingesetzt werden können, sind *Emtricitabin* (Emtriva®) und *Tenofovir* (Viread®). Beide werden renal eliminiert. Daten zur Pharmakokinetik in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Wenn diese Nukleosid- und Nukleotid-Analoga zu einer Dreierkombination ergänzt werden, wählt man in der Schwangerschaft vor allem *Nevirapin* (Viramune®), einen nicht-nukleosidischen «Reverse-Transcriptase»-Hemmer (NNRTI). Die *Nevirapin*-Pharmakokinetik scheint in der Schwangerschaft nicht wesentlich verändert zu sein, so dass keine Dosisänderung angeregt wird. *Efavirenz* (Stocrin®), ein anderer NNRTI, wird als Alternative zu *Nevirapin* angegeben (sollte aber, da es möglicherweise ein teratogenes Potential besitzt, im ersten Trimenon vermieden werden). Es wird über verschiedene Zytochrome abgebaut. Die Pharmakokinetik in der Schwangerschaft ist nicht untersucht.^{20,21}

Kortikosteroide

Bei den Kortikosteroiden ist die Pharmakokinetik in der Schwangerschaft kaum untersucht. Kortikosteroide werden im Blut an Eiweiße gebunden, in erster Linie an das Transcortin (Kortisol-bindendes Globulin), zum Teil auch an Albumin. Während sich die Konzentration von Albumin in der Schwangerschaft vermindert, nimmt diejenige von Transcortin infolge einer gesteigerten Synthese in der Leber zu. Zusammen mit der vermehrten Aktivität von CYP3A4, das die meisten Kortikosteroide abzubauen hilft, führt dies vermutlich zu einer verstärkten Clearance, wie es sich im Falle von Betamethason zeigen liess.²²

Thyreostatika

Thyreostatika werden bei der Behandlung einer Hyperthyreose in der Schwangerschaft benötigt. Propylthiouracil (Propycil®) wurde dabei lange als die Substanz propagiert, die am wenigsten Risiken für das Kind enthalte; allerdings basiert diese Aussage nicht auf fundierten Daten, so dass heute auch eine Behandlung mit *Carbimazol* (Néo-Mercazole®) akzeptiert werden kann. Die Plasmakonzentrationen von Thyreostatika scheinen in der Schwangerschaft vermindert zu sein, was sich zum Beispiel durch einen ver-

stärkten hepatischen Metabolismus erklären lässt. Da die Dosis aber ohnehin dem klinischen und biochemischen Ansprechen angepasst wird, haben schwangerschaftsbedingte Veränderungen keine praktische Konsequenz.²³

Schlussfolgerungen

Eine Schwangerschaft führt zu mannigfachen Veränderungen, die sich auf die Pharmakokinetik von Medikamenten auswirken können. In der Regel lässt sich davon ausgehen, dass die Medikamentenkonzentrationen in der Schwangerschaft abnehmen. Dies kann eine Rolle spielen bei chronischen oder bei infektiösen Erkrankungen, wenn ein Zusammenhang besteht zwischen Höhe der Plasmakonzentration und Therapieerfolg.

Wie sich die Pharmakokinetik in der Schwangerschaft verändert, ist bei den wenigsten Substanzen im Detail untersucht, und es existieren keine Richtlinien oder Referenzwerte, nach denen man die Dosierungen anpassen kann. Meistens muss man sich damit begnügen, rein mechanistisch anhand der pharmakokinetischen Kenndaten abzuschätzen, wie es sich mit einer spezifischen Substanz in der Schwangerschaft verhalten wird. Man sollte jedoch nicht in Erwartung einer Plasmakonzentrations-Veränderung bereits vorgängig eine Dosissteigerung einleiten, weil dies unter Umständen ohne Nutzen für die Mutter bleibt und nur die Exposition beim Kind erhöht; vielmehr sollte der klinische Zustand der Mutter als Basis für Dosisanpassungen fungieren, allenfalls mit ergänzenden Informationen durch Plasmakonzentrations-Bestimmungen oder andere Laborwerte. Für einzelne Substanzen sind routinemässige Plasmakonzentrations-Messungen empfohlen: dazu gehören Lithium (wegen der schmalen therapeutischen Breite) und Lamotrigin (bei dem mit einem sehr ausgeprägten Absinken der Plasmakonzentration zu rechnen ist).

Literatur

- 1 Jeong H. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010; 6: 689-99
- 2 Rayburn WF, Amanze AC. Med Clin North Am 2008; 92: 1227-37
- 3 Loebstein R, Koren G. Ther Drug Monit 2002; 24: 15-22
- 4 Krauer B, Krauer F. Clin Pharmacokinet 1977; 2: 167-81
- 5 Dawes M, Chowienczyk PJ. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15: 819-26
- 6 Reynolds F, Knott C. Oxf Rev Reprod Biol 1989; 11: 389-449
- 7 Pavak P et al. Curr Drug Metab 2009; 10: 520-9
- 8 Anderson GD. Clin Pharmacokinet 2005; 44: 989-1008
- 9 Syme MR et al. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 487-514
- 10 Pennell PB, Hovinga CA. Int Rev Neurobiol 2008; 83: 227-40
- 11 Adab N. CNS Drugs 2006; 20: 791-800
- 12 Tomson T, Battino D. Clin Pharmacokinet 2007; 46: 209-19
- 13 Hodge L, Tracy TS. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2007; 3: 557-71
- 14 Ververs FF et al. Clin Pharmacokinet 2009; 48: 677-83
- 15 Loebstein R et al. Clin Pharmacokinet 1997; 33: 328-43
- 16 Anderson GD, Carr DB. Clin Pharmacokinet 2009; 48: 159-68
- 17 Hurlley PA. In: Rubin P, Ramsay M, eds. Prescribing in Pregnancy. London: BMJ Books; 2008. p. 205-15
- 18 Ward SA et al. Lancet Infect Dis 2007; 7: 136-44
- 19 Wiltz SA et al. J Fam Pract 2007; 57: 51-3
- 20 Mirochnick M, Capparelli E. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 1071-87
- 21 Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Geneva; WHO: 2010
- 22 Pacheco LD et al. Am J Perinatol 2007; 24: 79-82
- 23 Clark SM et al. Ther Drug Monit 2006; 28: 477-83

Schwangerschaftsdiabetes

Bisher haben wir in unserer Zeitschrift noch keine Übersicht zum Thema «Schwangerschaftsdiabetes» publiziert. Von einem Schwangerschaftsdiabetes spricht man, wenn sich bei einer Frau, die primär nicht an Diabetes erkrankt ist, während einer Schwangerschaft eine Hyperglykämie manifestiert. Im Laufe der Jahre und in verschiedenen Ländern ist jedoch bisher keine einheitliche Definition der Hyperglykämie zur Anwendung gelangt. Aktuell stehen neue Kriterien zur Diskussion, die zu einer Vereinheitlichung der Diagnose führen sollen, siehe Tabelle 1.¹

Tabelle 1: Diagnose eines Schwangerschaftsdiabetes¹

Ein Schwangerschaftsdiabetes liegt vor, wenn bei einem oralen Belastungstest mit 75 g Glukose folgende Blutzuckerwerte (im venösen Blut) erreicht oder überstiegen werden:

Nüchtern (vor dem Test)	5,1 mmol/l
1 Stunde nach Belastung	10,0 mmol/l
2 Stunden nach Belastung	8,5 mmol/l

Zwei neuere Texte aus unabhängigen Zeitschriften ermöglichen es, sich zu diesem Thema zu informieren. Diese beiden Texte werden im Folgenden zusammengefasst und mit Kommentaren aus unserer Sicht ergänzt.

Was bringt ein systematisches «Screening»?

In «La Revue Prescrire» wurde im Dezember 2009 eine kurze Übersicht zu den wichtigsten Studien veröffentlicht, die sich mit dem Nutzen eines systematischen «Screenings» bzw. einer konsequenten Therapie befassen.²

In der «HAPO»-Studie («Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes») wurde zwischen der 24. und der 32. Schwangerschaftswoche ein oraler Glukose-Belastungstest mit 75 g Glukose durchgeführt. 23'316 Frauen, deren Blutzuckerwert zwei Stunden nach der Glukoseeinnahme höchstens 11,1 mmol/l betragen durfte, konstituierten die Studienkohorte. Je höher die Blutzuckerwerte, desto höher war das Geburtsgewicht des Kindes und der C-Peptidwert im Nabelschnurblut. In Bezug auf die perinatale Mortalität konnte kein Zusammenhang mit den Blutzuckerwerten, die bei der Glukosebelastung gefunden worden waren, gezeigt werden.³

Was die *Behandlung* eines Schwangerschaftsdiabetes angeht, hatte eine kleinere frühe Studie einen signifikanten Unterschied zwischen unbehandelten und mit Insulin behandelten Schwangeren gezeigt: Wurde eine Insulintherapie durchgeführt, so erreichten nur 4% der Neugeborenen ein Gewicht von über 4 kg, während es in der unbehandelten Gruppe 13% waren.⁴

Bei 1000 australischen Frauen wurde zwischen der 24. und der 34. Schwangerschaftswoche eine Glukosebelastung mit 75 g Glukose durchgeführt. Frauen, deren 2-Stundenwert zwischen 7,8 und 11,0 mmol/l lag, blieben entweder unbehandelt und in Unkenntnis des Befundes (Kontrollgruppe) oder erhielten Instruktionen zu einer Diabetesdiät und Blutzucker-Selbstkontrollen sowie – bei anhaltend erhöhten Glukosewerten – zusätzlich eine Insulinbehandlung. Der kombinierte Studienendpunkt (Kindstod, Schulterdystokie, Knochenfraktur, Nervenlähmung, Notwendigkeit einer neonatalen Intensivtherapie oder therapiebedürftiger Ikterus) trat nur bei 1% der Kinder behandelter Mütter, jedoch bei 4% in der Kontrollgruppe auf. Die Zahl der perinatalen Todesfälle war zu klein, um einen statistisch signifikanten Unterschied zu ergeben. In der behandelten Gruppe erfolgten signifikant mehr Geburtseinleitungen und neonatale Intensivtherapien.⁵

Eine ähnliche Studie wurde bei 958 Schwangeren in den USA durchgeführt. Diese Frauen hatten Nüchtern-Blutzuckerwerte unter 5,3 mmol/l und mässig erhöhte Werte nach einer oralen Belastung mit 100 g Glukose (z.B. einen 2-Stundenwert von mehr als 8,6 mmol/l). Sie wurden nach dem Zufall in «üblicher Weise» während der Schwangerschaft betreut (Kontrollgruppe) oder erhielten Instruktionen zu einer Diabetesdiät und Blutzucker-Selbstkontrollen. Bei anhaltend erhöhten Glukosewerten wurde auch in dieser Studie den intensiver betreuten Frauen Insulin verordnet. Es traten keine perinatalen Todesfälle auf. In Bezug auf den kombinierten primären Endpunkt (Kindstod, geburtshilfliche und neonatale Komplikationen) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dagegen hatten in der «üblich» behandelten Gruppe 14,3% der Neugeborenen ein Gewicht über 4 kg, in der Interventionsgruppe dagegen nur 5,9%. Auch Schulterdystokien und Kaiserschnitt-Entbindungen waren in der Interventionsgruppe seltener.⁶

«La Revue Prescrire» kommt zum Schluss, es liesse sich zur Zeit nicht entscheiden, ob ein «Screening» generell bei allen Schwangeren sinnvoll sei oder nur bei Frauen, die ein erhöhtes Diabetesrisiko (siehe Tabelle 2) aufweisen. Die Frauen sollten über diesen Sachverhalt informiert werden und am Entscheid, eine Glukosebelastung durchzuführen, mitbeteiligt werden.²

Tabelle 2: Schwangere mit erhöhtem Risiko eines Schwangerschaftsdiabetes:²

- Körper-Massen-Index (BMI) über 30 kg/m²
- Frauen, die bereits ein makrosomatisches Neugeborenes (4,5 kg oder mehr) hatten
- Anamnese eines Schwangerschaftsdiabetes in einer früheren Schwangerschaft
- Verwandte ersten Grades mit einem Diabetes mellitus
- Herkunft aus bestimmten Ländern: Südasien (Indien, Pakistan, Bangladesch), Karibik, Naher Osten (z.B. Saudiarabien, Libanon) u.a.

Tabelle 3: Blutzucker-Zielwerte bei Schwangerschaftsdiabetes (Kapillarblut)

Nüchtern:	unter 5,5 mmol/l
1 Stunde postprandial:	unter 8,0 mmol/l
2 Stunden postprandial:	unter 7,0 mmol/l

Wie behandeln?

Auch ein aktueller Text im «Australian Prescriber» hält zwar fest, die perinatale Mortalität werde durch einen Schwangerschaftsdiabetes nicht beeinflusst.⁷ Dieser führe aber zu einer erhöhten Morbidität (Schulterdystokie, Lähmungen, neonatale Hypoglykämie; erhöhte Präeklampsie-Inzidenz, Kaiserschnitt-Entbindungen). In Australien wird seit Jahren eine probeweise Glukosebelastung («Suchtest» mit 50 g) in der 26. bis 28. Schwangerschaftswoche empfohlen; ergibt diese ein abnormes Resultat, so soll eine reguläre orale Belastung mit 75 g Glukose durchgeführt werden. Dieses Verfahren wird wahrscheinlich zukünftig auch in Australien durch eine einmalige Belastung (mit 75 g Glukose) abgelöst, wobei dann die (in der Tabelle 1 genannten) neuen Diagnosekriterien appliziert werden.

Steht die Diagnose eines Schwangerschaftsdiabetes einmal fest, soll die betroffene Frau ihren Blutzucker täglich viermal (nüchtern und jeweils 2 Stunden nach den Mahlzeiten) überprüfen. Die wünschbaren Glukosewerte sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Allgemein wird empfohlen, einen Schwangerschaftsdiabetes primär mit einer *Diät* zu behandeln, wobei diese individuell definiert werden sollte (unter Berücksichtigung insbesondere des BMI). Da die *körperliche Aktivität* der Insulinresistenz entgegenwirkt, sollten die Schwangeren dazu ermuntert werden. (In der Schweiz werden Schwimmen, Gehen, Treppensteigen und Hanteltraining der Arme als risikolose Aktivitäten genannt.)

Eine *Insulinbehandlung* soll begonnen werden, wenn die Ziel-Blutzuckerwerte innerhalb einer Woche mehr als zweimal überschritten werden. Ein zusätzliches Argument für eine Insulintherapie ist ein vergrößerter fetaler Bauchumfang oder eine Makrosomie.

Sind die *Nüchtern-Blutzuckerwerte* erhöht, die postprandialen Werte aber normal, genügt oft ein mittellang wirkendes Insulin (Isophan-Insulin wie z.B. Insulatard®) beim Zubettgehen; die initiale Dosis wird zwischen 4 und 12 Einheiten gewählt. Sollten später auch die postprandialen Werte zu hoch sein, kann mit kurzwirkendem Insulin ergänzt werden.

Vereinzelt sind – bei normalen Nüchternwerten – *nur die postprandialen Blutzuckerwerte* zu hoch. In diesen Fällen steht die Bemühung um eine Diätanpassung im Vordergrund. Genügt dies nicht, so kann vor den Mahlzeiten ein kurzwirkendes Insulin (z.B. Insulin-Lispro = Humalog®) gegeben werden; initiale Dosen liegen zwischen 4 und 8 Einheiten.

Sind sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Blutzuckerwerte zu hoch, so bringt die Behandlung nach dem Basis-Bolus-Prinzip die grösste Flexibilität. Frauen, die nicht so häufig spritzen wollen, können allenfalls mit einem Mischpräparat zweimal täglich behandeln. Zurzeit fehlen gute Daten zur Anwendung neuerer Insuline – z.B. Insulin-

Glargin (Lantus®) oder Insulin-Detemir (Levemir®) – in der Schwangerschaft.

Die Dosisstratation soll vorsichtig erfolgen – mit einer Anpassung um 2 bis 4 Einheiten jeweils frühestens nach 2 bis 3 Tagen, bis die Zielwerte erreicht sind. Man muss damit rechnen, dass der Insulinbedarf bis etwa zur 36. Schwangerschaftswoche ansteigt. Es ist nicht klar, ob und wie eine mütterliche Hypoglykämie den Fetus beeinflusst.

Von den *oralen Antidiabetika* sind Metformin (Glucophage® u.a.) und das Sulfonylharnstoff-Präparat Glibenclamid (Daonil® u.a.) in randomisierten Studien in der Schwangerschaft untersucht worden. In einer Studie wurde im zweiten und dritten Schwangerschaftsmonat *Metformin* oder Insulin verabreicht; etwa die Hälfte der mit Metformin Behandelten benötigten aber zusätzlich auch Insulin. Nachteilige Auswirkungen von Metformin konnten nicht festgestellt werden. Es handelt sich um eine vergleichsweise einfache und von den Frauen geschätzte Therapie, deren Spätfolgen jedoch nicht bekannt sind.⁸ Auch *Glibenclamid* wurde mit Insulin verglichen: In dieser etwas älteren Studie benötigten nur 4% der Glibenclamid-behandelten Frauen zusätzlich Insulin. Bezüglich mütterlicher und kindlicher Komplikationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Glibenclamid konnte im Nabelschnurblut nicht nachgewiesen werden, aber Langzeitdaten fehlen auch hier.⁹

Aktuell ist *kein orales Antidiabetikum offiziell in der Schwangerschaft zugelassen*; die Glitazone und auch neuere Substanzen wie z.B. die Gliptine sind zweifellos kontraindiziert. Eine Verabreichung oraler Antidiabetika im ersten Schwangerschaftstrimester kann kaum verantwortet werden. Wird später die Verabreichung von Metformin erwogen, so sollte die Patientin gut informiert werden und sich am Therapieentscheid beteiligen.

Bei mehr als 90% der Frauen verschwindet die Stoffwechselstörung *nach der Geburt*; in der Regel können alle entsprechenden Massnahmen noch im Spital sistiert werden. Etwa 6 Wochen nach der Geburt sollte eine Glukosebelastung durchgeführt werden, um einen Typ-2-Diabetes auszuschliessen. Das Risiko, im weiteren Verlauf an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken, ist jedoch für Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes im Vergleich mit «normoglykämischer» Schwangerschaft um mehr als das Siebenfache erhöht.¹⁰ Besonders gefährdet sind übergewichtige Frauen und diejenigen, die in der Schwangerschaft Insulin benötigten, weshalb in diesen Fällen vorsorgliche Empfehlungen oder Massnahmen (Diät, körperliche Aktivität) sehr wichtig sind. Gute Daten zur Langzeit-Beobachtung fehlen; in Australien wird empfohlen, mindestens alle 2 Jahre eine Glukosebelastung durchzuführen. Es ist zu beachten, dass Kinder und Jugendliche, deren Mutter einen Schwangerschaftsdiabetes hatte, wahrscheinlich vergleichsweise häufig übergewichtig werden.

Kommentar

Dass zu einem verhältnismässig häufigen Problem wie dem Schwangerschaftsdiabetes auch heute noch kein internationaler Konsens existiert, ist doch recht bemerkenswert. Neben Ländern wie Australien und der Schweiz, wo ein universelles «Screening» empfohlen wird, gibt es eine Reihe von Ländern – Frankreich, Grossbritannien und andere –, in denen in erster Linie Frauen mit einem erhöhten Diabetesrisiko (vgl. Tabelle

2) untersucht werden. Da fällt es schwer, sich des Eindrucks zu erwehren, dass nicht auch die am Verkauf von möglichst vielen Teststreifen interessierte Industrie die Hand im Spiel hat. Die zurückhaltend-kritische Analyse in «La Revue Prescrire» ist in diesem Zusammenhang sehr nützlich, dämpft sie doch übertriebene Erwartungen: der Nutzen eines universellen «Screenings» sei noch ungenügend nachgewiesen. Dass der Nutzen der Therapie bisher nicht überzeugender gezeigt worden ist, sollte für die beteiligten Disziplinen – Diabetologie und Geburtshilfe – einen wichtigen Ansporn zur Durchführung weiterer, besserer Studien darstellen.

Zusammengefasst und kommentiert von E. Gysling

Literatur

- 1 NICE: Diabetes in pregnancy (2008): <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11946/41342/41342.pdf>
- 2 Anon. Rev Prescr 2009; 29: 927-8
- 3 HAPO Study Research Cooperative Group. N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002
- 4 O'Sullivan JB et al. Obstet Gynecol 1966; 27: 683-9
- 5 Crowther CA et al. N Engl J Med 2005; 352: 2477-86
- 6 Landon MB et al. N Engl J Med 2009; 361: 1329-48
- 7 Donovan PJ, McIntyre HD. Aust Prescr 2010; 33: 141-4
- 8 Rowan JA et al. N Engl J Med 2008; 358: 2003-15
- 9 Langer O et al. N Engl J Med 2000; 343: 1134-8
- 10 Bellamy L et al. Lancet 2009; 373: 1773-9

Notabene

Myopathierisiko hoher Simvastatindosen

Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat das Myopathierisiko von Simvastatin (Zocor® u.a.) neu evaluiert und empfiehlt jetzt, die 80-mg-Tagesdosis nur noch bei Personen zu verwenden, die dieses Medikament bereits seit mindestens 12 Monaten einnehmen. Neu soll diese Dosis nicht mehr eingesetzt werden.¹

Diese Neubeurteilung beruht auf der Analyse von Studien- und auf den Nebenwirkungsmeldungen, die die FDA erhalten hat.

In der über 6 Jahre dauernden SEARCH-Studie erhielten rund 12'000 Personen nach einem Herzinfarkt 20 oder 80 mg Simvastatin täglich. Unter der 20-mg-Tagesdosis betrug die Inzidenz von grösseren Herz-Kreislauf-Ereignissen 25,7%, unter 80 mg etwas weniger (24,5%). Dagegen waren unter der höheren Simvastatin-Dosis Myopathien viel häufiger (bei 52 Personen) als unter 20 mg (bei 1 Person). Zu einer Rhabdomyolyse kam es unter 80 mg in 22 Fällen, unter 20 mg nie. Myopathie und Rhabdomyolyse wurden vorwiegend während des ersten Behandlungsjahres beobachtet.² Personen, die ein entsprechendes (genetisch determiniertes) Risiko haben, erkranken also in der Regel schon relativ kurz nach Behandlungsbeginn.

Die Nebenwirkungsmeldungen lassen annehmen, dass das Myopathie-Risiko für die 80-mg-Tagesdosis rund dreimal höher ist als für andere Statine – Atorvastatin (Sortis®) und

Rosuvastatin (Crestor®) –, die eine mindestens ebenso günstige Wirkung auf das LDL-Cholesterin haben.

Personen, die eine stärkere lipidsenkende Wirkung benötigen, als sie mit 40 mg Simvastatin täglich zu erreichen ist, sollten mit einem anderen Statin behandelt werden. Ein Wechsel des Statins ist auch indiziert, wenn einer Person, die 80 mg Simvastatin täglich einnimmt, neu ein potenter CYP3A4-Hemmer verabreicht werden soll.

Zusammengefasst von E. Gysling

- 1 Egan A, Colman E. N Engl J Med 2011; 364: online June 15.
- 2 SEARCH Collaborative Group. Lancet 2010; 376: 1658-69

Nimesulid: Indikation limitiert

Wir haben in unserer Zeitschrift schon wiederholt von der Anwendung von Nimesulid (Aulin®, Nisulid®) abgeraten. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat jetzt eine Neubeurteilung von Nimesulid veranlasst. Wegen des Hepatotoxizitäts-Risikos soll Nimesulid nicht mehr über längere Zeit verabreicht werden; damit entfällt die Indikation Arthrose (die zur Zeit auch in der Schweiz noch genannt wird). Das Medikament ist weder in Deutschland noch in Österreich auf dem Markt.

Zusammengefasst von E. Gysling

- 1 EMA (Juni 2011): <http://nimesulid.notlong.com>

Review dieser Nummer:

Prof. Dr. W.E. Haefeli, Abt. Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum, D-69120 Heidelberg

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, **speditiv und kostenlos.**

Info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etsel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etsel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 32 (2010): 102 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2011 Infomed Wil. All rights reserved.

MARKENNAMEN

der im Text erwähnten Arzneimittel*

(A = in Österreich, D = in Deutschland)

Chloroquin

A: Resochin

D: Resochin

Citalopram

A: Seropram und andere

D: Cipramil und viele andere

Fluoxetin

A: Fluctine und andere

D: Fluctin und andere

Lamivudin

A: Epivir, Zeffix

D: Epivir, Zeffix

Methyldopa

A: Aldometil

D: Dopegyt, Presinol u.a.

Paroxetin

A: Seroxat und andere

D: Seroxat und viele andere

Propylthiouracil

A: Prothiucil

D: Propycil

* Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Berücksichtigt wurden in erster Linie Markennamen, die von den Schweizer Namen abweichen.