

Arzneimitteltherapie in der Stillzeit

Apothekerkammer Nordrhein Köln 11.4.2011

PD Dr. med. Christof Schaefer, Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie



Arzneimitteltherapie in der Stillzeit

Die meisten Medikamente erscheinen in der Milch.

Die Frage ist nur, in welcher Menge.



Madonna del latte
Teverina/Cortona
unbek. Künstler 15. Jahr.

Erlauben keine exakte Abschätzung des Risikos
in Schwangerschaft und Stillzeit:

- Beipackzettel
- Rote/Gelbe Liste



Off-label Use

Behandeln trotz:

Gegenanzeige Stillzeit

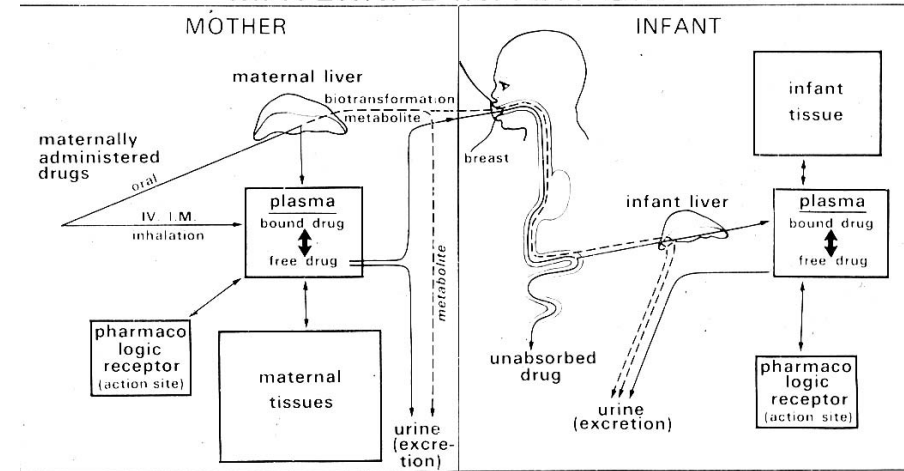
Die 25 häufigsten Gründe für eine Anfrage 2008

(insgesamt 13.835)

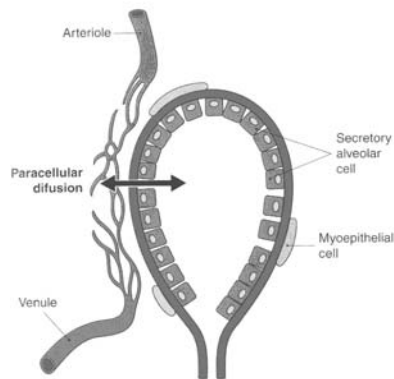
1. Psychiatrische Erkrankungen	2.412
2. Atemwegserkrankungen (außer Asthma und Allergien)	1.243
3. Hauterkrankungen	900
4. Schmerzen einschl. Migräne	719
5. Allergische Erkrankungen	673
6. Magen/Darmerkrankungen ohne CED	570
7. Herz/Kreislaufkrankungen	422
8. Zahnerkrankungen	405
9. bakterielle Infektionen (Antibiotika)	379
10. Nieren- und Harnwegserkrankungen	377
11. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	367
12. Epilepsie	349
13. Vaginosen	340
14. Gynäkologische u. hormonelle Erkrank. außer Vaginosen	321
15. Impfungen	298
16. Röntgen und andere Diagnostik	290
17. chronische Arthritiden und Autoimmunerkrankungen	270
18. Asthma	258
19. Chemikalien Arbeitsplatz/Umwelt	235
20. Schilddrüsenerkrankungen	235
21. Augenerkrankungen	227
22. Operationen/Narkose	185
23. Drogen	181
24. Multiple Sklerose	125
25. Gerinnungsstörungen	111

321

MATERNAL INFANT UNIT



Übergang in die Muttermilch



Relative Durchlässigkeit der alveolären Struktur der Brustdrüse für Proteine, Immunglobuline und Medikamente

Die noch geringen Kolostrummengen erlauben aber keinen nennenswerten Arzneimitteltransfer

Geringer Übergang in die Muttermilch bei Medikamenten mit

- hoher Plasmaweiweißbindung (>85%)
- hoher molarer Masse (>>200)
- geringer Fettlöslichkeit
- saurer Reaktion

Arzneimittel in der Stillzeit. Kriterien für eine Risikoabschätzung

- Säuglingsdosierung, Therapieerfahrung
- Symptome beim gestillten Säugling beschrieben?
Achtung: Symptome in ersten Lebenstagen fast immer diaplazentar, ggf. Konzentrationsverlauf messen
- Relative Dosis über die Muttermilch
- Allgemeine Bedenken?
- Halbwertszeit
- (Milch/ Plasma Quotient)

Arzneimittel in der Stillzeit. Kriterien für eine Risikoabschätzung

- Frühgeborene
- Neonatalzeit
- Kranke Kinder
- Hohe Dosen
- Langzeitbehandlung

Milch-Plasma-Quotient

$$\text{M/P Quotient} = \frac{\text{Konzentration in der Milch}}{\text{Konzentration im mütterlichen Plasma}}$$

Relative Dosis

- % der gewichtsbezogenen Dosis der Mutter, die ein voll gestilltes Kind/kg erhält
- Relative Dosis (%) = $\frac{\text{Säugl.-Dosis via Muttermilch/kg}}{\text{Dosis der Mutter/kg}} \times 100$
- Wenig bedenklich, wenn 1-3%, zumal wenn keine Langzeittherapie

M/P-Quotient und relative Dosis im Vergleich

Arzneimittel	M/P	Relative Dosis (%)
Atenolol	1,5	8-19
Chlortalidon	0,06	15,5
Jod	15-65	49
Pentoxifyverin	10	1,7
Propylthiouracil	0,1	1,5
Carbimazol	1	11,7
Valproinsäure	0,05	4,1
Lithium	1	80

Metronidazol in der Stillzeit

- M/P-Quotient: 0,9
- Erheblicher Übergang in die Muttermilch*:
 - unter 2 g Einmaldosis } durchschnittlich bis 21 µg/ml einschl. OH-M
 - mehrtägig bis 1,2 g/Tag } (Spitzenwert 46 µg/ml)
- Bis zu 20% einer therap. Dosis (von 15 mg/kg/Tag) via Muttermilch.
- Im Plasma gestillter Kinder bis 2,4 µg/ml (M und OH-M) = 10-20% mütterlicher Werte.
- Unter etwa 60 publizierten Mutter-Kind-Paaren keine spezifische Toxizität.
- Aktuelle Empfehlung: Keine Stillpause

*z.B. Erickson, Obstet Gynecol 1981; Heisterberg, Br J Clin Pharmacol 1983; Passmore, Br J Clin Pharmacol 1988

Symptome beim Säugling unter Therapie der Mutter I

(Ito, Am J Obstet Gynecol 1993, 168: 1393-99)

Befragte Mutter-Kind-Paare		838
schwere Symptome		0
leichte Symptome gesamt		11,2%
Antibiotika	⇒ „weicher Stuhl“	19,3%
Analgetika/Narkotika	⇒ Sedierung	11,2%
Antihistaminika	⇒ Übererregbarkeit	9,4%
Sedativa/Antidepressiva/Antiepileptika	⇒ Sedierung	7,1%

Symptome beim Säugling unter Therapie der Mutter II

(Anderson, Clinical Pediatrics 2003, 42:325-340)

Literaturrecherche zu allen bis dahin publizierten Fallberichten mit Symptomen beim gestillten Kind 100

davon
wahrscheinlich verursacht durch Medikament 47
vielleicht verursacht durch Medikament 53

tödlicher Verlauf (in allen Fällen ZNS-wirksame Medikamente + zusätzliche erhebliche Risikofaktoren) 3

78 der 100 Kinder waren <2 Monate
 63/100 waren <1 Monat;
 4 /100 waren >6 Monate

Symptome beim Säugling unter Therapie der Mutter III

(Koren, Lancet 2006)

Mutter:

- 2x 60 mg Codein +1g Paracetamol wg. Episiotomieschmerzen
- Somnolenz bei der Mutter. Daher halbe Dosis ab Tag 2.

Reifgeborenes Kind:

- ab Tag 7: Intermittierend Trinkschwierigkeiten und Lethargie
- Tag 12: Graues Hautkolorit und abnehmende Trinkmenge
- Tag 13: Auffinden des toten Kindes

Post mortem 70 ng/ml Morphin (aktiver Metabolit des Codein) im Blut. In der Milch 87 ng/ml am Tag 10.

Familiärer Polymorphismus des Enzyms CYP2D6 mit der Folge eines ultra-schnellen Metabolismus von Codein zu Morphin

Psychotrope Medikamente – eine besondere Gefahr?

Antidepressiva:

- Trizyklika, SSRI, SNRI soweit untersucht rel. Dosis 1-4%, klinisch unter Monotherapie meist keine Symptome.

Doxepin und Fluoxetin meiden.

MdW: Sertralin, Citalopram (nach der Schwangerschaft ist vor der Schwangerschaft!)

Psychotrope Medikamente – eine besondere Gefahr?

Neuroleptika:

- Phenothiazine rel. Dosis meist <1%, klinisch unproblematisch
- (atypische) Neuroleptika rel. Dosis 1-4% (Quetiapin, Risperidon)

Psychotrope Medikamente – eine besondere Gefahr?

- Phasenprophylaktika:
Lithium, Lamotrigin rel. Dosis <10-30%, im Einzelfall (sub)therapeutische Spiegel beim Kind
- Monotherapie i.a. unproblematisch
- Bei Mehrfachtherapie über Stillen individuell entscheiden
- aufmerksame Beobachtung des Kindes

Problematisch in der Stillzeit (Individuelle Entscheidung über Stilleinschränkung)

Zytostatika
Radionuklide
Jodhaltige Kontrastmittel, großflächige Desinfektion

Häufig missverstandenes Risiko, das unnötigerweise zur Stillpause führen

- Narkose (nach Kaiserschnitt)
- Lokalanästhesie (bei Zahnbehandlung)
- Standard-Antibiotika, z.B. auch Makrolide und Cotrim
- Glukokortikoide
- Ergotamin-Abkömmlinge (falls zwingend indiziert)
- "Pille"

Kontrazeption

- Übliche niedrig dosierte orale Kontrazeptiva kein Problem hinsichtlich hormoneller Beeinträchtigung der Kindsentwicklung, jedoch
- können Östrogene bei Laktationsschwäche diese verstärken
- Kein Cyproteronacetat (Diane etc.)
- Intrauterines Systeme (Mirena), „Dreimonatsspritze“, ggf. auch, Nuva-Ring möglich

Mittel der Wahl in der Stillzeit

Achtung:
„Nach der Schwangerschaft ist
vor der Schwangerschaft ist
in der (ungeplanten) Schwangerschaft“

Schmerzmittel - Mittel der Wahl

- Paracetamol
- Ibuprofen (in der Schwangerschaft bis Woche 30)
- Bei Migräne auch Sumatriptan

Schmerzmittel - Mittel der Wahl

- Paracetamol???
- Ibuprofen (in der Schwangerschaft bis Woche 30)
- Bei Migräne auch Sumatriptan

Paracetamol

Macht P. Hodenhochstand? (Kristensen 2010, Jensen 2010).

- methodische Schwächen der Arbeiten
 - widersprüchliche Ergebnisse zwischen den beiden Studien und zwischen dänischen und finnischen Daten bei Kristensen
 - Signifikanz lediglich im 1. und 2. Trimenon, wenn länger als 2 Wochen: OR 2,78 (1,13-6,84), beruhend auf 8 Kindern.
 - Diagnose nach Geburt nicht sicher
 - Hodenhochstands nicht nur im 1./2. Trimenon angelegt

Macht P. Asthma im Kindesalter (z.B. Perzanowski 2010, Kang 2009)? Widersprüchliche Ergebnisse.

Antibiotika - Mittel der Wahl

- Penicilline
- Cephalosporine

Reserve: Makrolide (Erythromycin etc.)
Co-trimoxazol/Trimethoprim
Metronidazol

Antiallergika - Mittel der Wahl

- Loratadin
- Cetirizin

Asthmabehandlung - Mittel der Wahl

Alle dem Therapiestufenplan entsprechenden Medikamente sind akzeptabel. Ausreichend dosieren.

- Cromoglicinsäure
- Beta₂-Sympathikomimetika Salbutamol, Reproterol, ggf. mit
- Ipratropiumbromid, ggf. auch lang wirksame: Formoterol, Salmeterol
- Glucocorticoide (inhalierbare, ggf. auch systemisch Predni)
- Theophyllin

Antiemetika - Mittel der Wahl

- Meclozin

Reserve:

Dimenhydrinat
Phenothiazine (Chlorpromazin, Promethazin)
Metoclopramid
Ondansetron
Mirtazapin

Antiepileptika

- Monotherapie i.a. kein Problem
- Jedoch: Lamotrigin (?), subtherapeutische Spiegel möglich, Kinder meist asymptomatisch, dennoch bei Stillwunsch empfehlen: Konzentrationsbestimmung beim Kind mit ca. 3 Wochen, bei Symptomen sofort.

Antirheumatika

Kein Problem:

- NSAIDs (Ibuprofen)
- Sulfasalazin
- Prednisolon

Problematisch:

- MTX, rel. Dosis <1%, aber Akkumulation?
- Leflunomid, unzureichende Datenlage
- Mabs, z.B. 7 unauffällige Infliximab- und 6 Adalimumab-Kinder, kein Nachweis im Serum (Fritzsche 2011)

Bei Erkältung

- Ausreichend Trinken, Inhalieren, (Rauchen?)
- Abschwellende Nasentropfen: Xylometazolin (0,05%)
- ggf. Paracetamol
- ggf. N-Acetylcystein

Lokale Arzneimittel

Generell kein erhebliches Risiko beobachtet - aber:

- Bindehäute resorbieren
- Entzündete Haut resorbiert besser als intakte
- Vaginale Desinfizienzien: kein Jod
- Bei Behandlung der Brust diese vor Anlegen reinigen

Supplemente?

- Generell „gesunde“ Ernährung wichtig für Stillende und für das Kind
- Jodid
- Andere???

„Komplementäre“ Arzneimittel

- Homöopathika <= D3 individuell entscheiden
- Phytopharmaka und Tees: auf deklarierte Herkunft achten und in Maßen
- Alkoholhaltige Zubereitungen meiden
- Stillzeit: Geschmacksveränderung der Milch

Anregung der Milchproduktion durch

- Dopamin-Antagonismus = Prolaktinsekretion↑
 - Neuroleptika
 - Phenothiazine
 - Butyrophenone (Haloperidol)
 - Sulpirid
 - Risperidon
 - α -Methyldopa
 - Domperidon
 - Metoclopramid
- Reserpin

Verringerung der Milchproduktion durch

- Dopamin-Agonismus = Prolaktinsekretion↓
 - Ergotaminabkömmlinge
 - Bromocriptin
 - Cabergolin
 - Lisurid
 - Methylergometrin
 - Pergolid
 - Quinagolid
- Amphetamine
- Diuretika
- Östrogene

Empfehlungen zur Arzneitherapie in der Stillzeit

- Für die meisten Indikationen gibt es geeignete Medikamente
- Stillpause ist selten-, Abstillen fast nie erforderlich
- Abpumpen beschleunigt die "Dekontamination" nicht
- Monotherapie anstreben
- Bei Langzeittherapie abendliche Dosis bei letzter Stillmahlzeit
- Toxische Symptome sind selten und dann meistens milde.
- Bei unklaren Symptomen an Medikamente denken!

Arzneimittel und Stillen- verträgt sich das?

- Falsch:
Primär Arzneverordnung → „Nicht Stillen“
- Richtig:
Primär Stillen! → Auswahl akzeptabler Arzneimittel

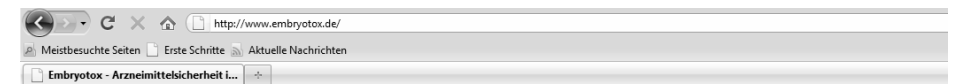
Inadäquate Risikokommunikation kann resultieren in:

mangelnder Compliance
Therapieverweigerung
unnötiges Abstillen

Einnahme riskanter Medikamente

AMTS-Projekt www.embryotox.de
eröffnet am 16.10.2008 - gefördert durch Forschungsmittel des BMG

- frei zugänglichen Internet-Informationsdatenbank.
- Online-Fragebogensystem zur Erfassung und Auswertung von Schwangerschaftsverläufen nach Medikamenteneinnahme
- Zielgruppe: Ärzteschaft und Apotheker




www.embryotox.de Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit

Embryotox Hinweise Fragebogen Medikamente Erkrankungen Frauen u. Psyche

Embryotox

▼ Einführung ► Influenza ► Aktuelles ► Veröffentlichungen ► Kontakt/Impressum



Guten Tag,
hier sind Sie auf der Informationsseite des Pharmakovigilanz*- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie. Als öffentlich gefördertes, unabhängiges Institut bieten wir seit über 20 Jahren Ärztinnen und Ärzten sowie anderen im Gesundheitswesen Engagierten unabhängige Informationen zur Verträglichkeit der wichtigsten Medikamente und zur Behandlung häufig vorkommender Krankheiten bei Müttern und werdenden Müttern in Schwangerschaft und Stillzeit. Die Angaben auf dieser im Oktober 2008 neu eröffneten Internetseite beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Daten und stimmen nicht immer mit den Informationen überein, die Sie in den Produktinformationen, auf dem Beipackzettel und in der Roten Liste finden. Beim ersten Lesen beachten Sie bitte unbedingt unsere Hinweise und Erläuterungen zur Nutzung unseres Internetportals; dies gilt auch für Laien.

Informationen zur Grippe und deren Impfung finden Sie hier ebenfalls.

Die Datenbank wächst und deckt bei weitem nicht alle Medikamente ab. Wir haben mit

- Embryotox
- Hinweise
- Fragebogen
- Medikamente
- Erkrankungen
- Frauen u. Psyche

Embryotox

- Einführung
- Influenza
- Aktuelles
- Veröffentlichungen
- Kontakt/Impressum



Influenza-Impfung 2010/11: Embryonaltoxikologie Berlin setzt Impf-Surveillance und Beratung für Schwangere fort (siehe weiter unten)

14.12.2010

Paracetamol in der Schwangerschaft

Zwei kürzlich veröffentlichte Studien thematisieren die Einnahme von Paracetamol und anderen schwachen Analgetika (Acetylsalicylsäure=ASS, Ibuprofen) in der Schwangerschaft und vermehrtes Auftreten von Hodenhochstand (Kryptorchismus) beim Jungen. Bei der jetzt vorwiegend diskutierten Studie von Kristensen (2010), die einen dänischen und einen finnischen Teil umfasst, ergab die Auswertung der am Telefon interviewten dänischen Mütter eine signifikante Assoziation lediglich, wenn mehrere schwache Analgetika eingenommen wurden. Bei Paracetamol ergab sich nur bei jenen Müttern eine signifikante Assoziation, die im 1. und 2. Trimenon das Mittel länger als 2 Wochen eingenommen hatten: Odds Ratio (OR) 2,78 (1,13-6,84). Hier beruhte das Ergebnis auf 8 betroffenen Kindern. Bei der größeren Gruppe der mittels Fragebogen interviewten dänischen Mütter fanden sich keine

- Embryotox
- Hinweise
- Fragebogen
- Medikamente
- Erkrankungen
- Frauen u. Psyche

Wirkstoffe

Auswahlliste

in Liste suchen: [Bitte Wirkstoff oder Medikament auswählen] Seite aufrufen

5-Aminosalicylsäure (verweist auf Mesalazin)
 5-ASA (verweist auf Mesalazin)
 Abilify® (Aripiprazol)
 ACC® (Acetylsalicylat)
 Acemil® (Acetazolamid)

Stand: 02/2011

Loratadin

- Produktnamen:
- Clarityne®
 - Lisino®
 - Lobeta®
 - Loraderm®
 - Loragalen®
 - Loralerg®
 - Lorano®
 - Loratadura®
 - Loratagama®

Loratadin gehört zu den neueren, praktisch nicht sedierenden Antihistaminika, die zur Behandlung von allergischen Erkrankungen eingesetzt werden. Antihistaminika (H-1-Blocker) hemmen die Wirkung von Histamin an den Histamin-Rezeptoren kompetitiv.

Indikation: Symptomatische Therapie der allergischen Rhinitis und der chronischen idiopathischen Urtikaria.

Erfahrungen in der Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: HOCH

1. Trimenon: Loratadin ist heute das am besten untersuchte Antihistaminikum. In verschiedenen Untersuchungen mit zusammen über 5.000 prospektiv nachverfolgten Schwangerschaften wurde kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beobachtet. Auch konnte der in einer früheren Studie des schwedischen medizinischen Geburtenregisters diskutierte Zusammenhang mit Hypospadien nicht bestätigt werden.

- Embryotox
- Hinweise
- Fragebogen
- Medikamente
- Erkrankungen
- Frauen u. Psyche

Fragebogen

- Übersicht
- Schwanger
- Kinderwunsch
- Zurückliegende Schwangerschaft
- Stillzeit

Benutzen Sie bitte diesen Fragebogen "Schwanger", wenn es bei einer bestehenden Schwangerschaft um Medikamente, Erkrankungen oder aktuell um die neue Grippe ("Schweinegrippe"), deren Impfung oder Behandlung geht.

Mit einem Sternchen * gekennzeichnete und blau unterlegte Felder müssen ausgefüllt werden. Sie können den Fragebogen direkt online ausfüllen und absenden oder den Fragebogen herunterladen, ausdrucken, ausfüllen und uns per Post oder Fax schicken.

Adresse Anfragende(r)

*Vorname: *Anrede: Bitte auswählen

*Nachname:

Fachrichtung, wenn Praxis oder Klinik:

Institutsbezeichnung:

*Straße:

*Postleitzahl: *Ort:

Bundesland / Land: Bitte auswählen

*Telefon:


Fax:

*E-mail:



Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (BBGes)

 +49-30-30308111

Mo-Fr 9-12:30 und (außer Mi) 13:30-16:00

mail@embryotox.de

www.embryotox.de