

Medikamenteneinnahme während der Stillzeit: Weiterstillen, Stillpausen, Abstillen?

Andrea Burch, Apothekerin, Klin. Pharmazeutin i.A.

Interdisziplinäre Fachtagung „Was ist dran/drin?“

Inhalt

- Grundlagen
- Pharmakotherapie in der Stillzeit
 - Übertritt von Arzneimitteln in die Muttermilch
 - Wie wird eine Risikoabschätzung gemacht?
- Beispiel: Antidepressiva in der Stillzeit
- Wichtigste Kontraindikationen

Grundlagen I

Wochenbett

- Die ersten 6-8 Wochen nach der Entbindung
- Rückbildung des Uterus
- Hormonelle Umstellung

Stillzeit

- Sollte 6 Monate dauern
- Keine alleinige Ernährung mit Muttermilch > 6 Monaten

Grundlagen II

Vormilch, Colostrum

erste Milch von der weiblichen Brustdrüse produziert

Intermediärmilch

nach dem Colostrum bis ca. 9. Tag nach der Geburt

Reife Milch

ab ca. 10. Tag nach der Geburt

Veränderung der Zusammensetzung der Muttermilch mit dem Alter des Kindes

→ **Optimale Zusammensetzung an Säuglingsbedarf**

Grundlagen III

Inhaltsstoff	Kuhmilch	Kolostrum	Reife Muttermilch*
Gesamteiweiss (g/l)	33	23	11
Kasein (g/l)	25	12	3.7
Lactalbumin (g/l)	2.4	-	3.6
Lactoglobulin (g/l)	1.7	35	-
Sekretorisches IgA (g/l)	0.03	6	1
Lactose (g/l)	47	57	71
Fette (g/l)	38	30	45
Kalorien (kcal/l)	701	671	747

*Grosse individuelle Schwankungen

Nach Behrmann 2000

Grundlagen IV

- Immunglobuline
- Gemeinsames Keimmilieu
- Lactoferrin
- **Wachstumshemmung verschiedener intestinaler Krankheitserreger**
- **Vermeidung von Atemwegsinfektionen, Diarrhö und neonataler Sepsis**

Weiteres :

- Reduktion allergischer Erkrankungen?
- Protektiver Effekt gegen Otitis media, Harnwegsinfektionen, nekrotisierende Enterokolitis, Sepsis, plötzlicher Kindstod, juveniler Diabetes mellitus, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn?

Grundlagen IV

- Immunglobuline
 - Gemeinsames Keimmilieu
 - Lactoferrin
- **Wachstumshemmung verschiedener intestinaler Krankheitserreger**
- **Vermeidung von Atemwegsinfektionen, Diarrhö und neonataler Sepsis**

Emotionale Bindung

Weiteres :

- Reduktion allergischer Erkrankungen?
- Protektiver Effekt gegen Otitis media, Harnwegsinfektionen, nekrotisierende Enterokolitis, Sepsis, plötzlicher Kindstod, juveniler Diabetes mellitus, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn?

Übertritt von Arzneimitteln in Muttermilch (I)

Abhängig von:

- Brust
- Arzneimittel
- Milch
- Kind

Übertritt von Arzneimitteln in Muttermilch (II)

Brust: 2 Mechanismen

1. Einschleusen via wassergefüllte Poren im Drüsenepithel:
v.a. kleine hydrophile Substanzen
2. Passive Diffusion:
für grössere und/oder lipophile Substanzen

Übertritt von Arzneimitteln in Muttermilch (III)

Rascher Übertritt in die Muttermilch von Arzneimitteln:

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

Übertritt von Arzneimitteln in Muttermilch (IV)

Kumulationsgefahr

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

Übertritt von Arzneimitteln in Muttermilch (V)

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

Übertritt von Arzneimitteln in Muttermilch (VI)

- Zusammensetzung der Muttermilch
- pH-Wert der Muttermilch
- Stillintervall

Wie wird eine Risikoabschätzung gemacht? (I)

M/P- Quotient

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

- Cave: 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
 - $M/P \geq 1$: Vorsicht!
- Keine Aussage über Toxizität der erreichten Konzentration!

Wie wird eine Risikoabschätzung gemacht? (II)

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% einer therapeutischen mütterlichen Dosis: kleines Risiko für toxische Wirkung beim Kind

CAVE: aktive Metaboliten, Unreife des kindlichen Organismus!

Übertritt von Arzneimitteln in Muttermilch V

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

Wie wird eine Risikoabschätzung gemacht? (III)

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!

Wie wird eine Risikoabschätzung gemacht? (IV)

Instrumente

- Anreicherung: **M/P-Quotient**
- Erreichung Kind: **Relative Dosis**
- Informationen über erwartete Konzentration im kindlichen Organismus
- KEINE Informationen über “Verarbeitung” des Arzneimittels im kindlichen Organismus
- Abbau Mutter: **Halbwertszeit**

Kaum Zulassungen für die Medikamente in der Stillzeit
→ Daten aus freier klinischer Forschung wichtig!

Wie wird eine Risikoabschätzung gemacht? (V)

Häufige Medikamente in der Stillzeit

- Schmerzmittel
- Blutverdünner
- Antibiotika

- Antidiabetika
- Antihypertensiva
- HIV-Medikamente
- Antidepressiva

Beispiel Antidepressiva (I)

SSRI (Serotonin-Reuptake-Inhibitoren)

First-line: Sertralin, Citalopram, Paroxetin, Fluvoxamin

Trizyklika

First-line: Nortriptylin, Amitriptylin, Imipramin

Nicht empfohlen: Doxepin

→ Aktiver Metabolit, symptomatische Kinder

Beispiel Antidepressiva (II)

Citalopram

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

ABER:

Bei Neugeborenem (2 Mo) relative Dosis < 5%

→ Im Plasma des gestillten Neugeborenen tiefere Spiegel als bei der Mutter, mit steigendem Alter des Kindes und aufgrund der zunehmenden Metabolisierung nur noch Spuren

Beispiel Antidepressiva (I)

SSRI (Serotonin-Reuptake-Inhibitoren)

First-line: Sertralin, Citalopram, Paroxetin, Fluvoxamin

Trizyklika

First-line: Nortriptylin, Amitriptylin, Imipramin

Nicht empfohlen: Doxepin

→ **Aktiver Metabolit, symptomatische Kinder**

Beispiel Antidepressiva (III)

Wie wichtig ist die antidepressive Therapie?

Falls Stillen:

- Sorgfältige Wahl des Medikaments!
- Keine unkritische Umstellung einer bisher gut eingestellten Therapie
- Niedrige Dosis, Monotherapie
- Gute Beobachtung des Säuglings im Hinblick auf bekannte unerwünschten Wirkungen des Präparats!

Wichtigste Kontraindikationen für Stillen

- Zytostatika
- Radionuklide
- Opioide (ausser Einzeldosen)
- Kombinationstherapie von mehreren Psychopharmaka/Antiepileptika
- Iodhaltige Kontrastmittel
- Iodhaltige Desinfektion (grossflächig)

Zusammenfassung (I)

- Risikoabschätzungen verhindern mögliche unerwünschte Wirkungen beim gestillten Kind durch die mütterliche Einnahme von Medikamenten während der Stillzeit
- Vermeidung unnötiger Medikamenteneinnahmen während der Stillzeit

Zusammenfassung (II)

Weiterstillen?

- Nutzen-/Risikoanalyse
- Argumente: M/P-Quotient < 1
relative Dosis $< 3\%$
keine Akkumulation im kindlichen Organismus

Stillpause?

- kurzzeitige Medikation
 - kurze Halbwertszeit des Arzneimittels
- 1-2 Halbwertszeiten abwarten

Abstillen?

- siehe Kontraindikationen Folie 23
- Nebenwirkungen durch das Kind nicht tolerierbar, etc.

Literatur

- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: Saunders 2000.
- Hale TW. Medications in breastfeeding mothers of preterm infants. *Pediatr Ann.* 2003;32:337-47.
- Hanson L. Immunobiology of Human Milk. Amarillo: Pharmasoft Publishing 2004
- Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS. How many child – deaths can we prevent this year? *Lancet.* 2003;362:65-71.
- SAPP Therapieempfehlung: Depression und Psychosen in Schwangerschaft und Stillzeit, 07/14 UM
- SAPP Therapieempfehlung: Epilepsie in Schwangerschaft und Stillzeit, 06/14 DF
- SAPP Monographie: Citalopram, 05/2011 AH, SS
- Schaefer/Spielmann/Vetter/Weber-Schöndorfer. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 8. Aufl. 2012.