

Abstract

Richtig dosieren bei Schwangeren: Dosisanpassung in Schwangerschaft und peripartal bei 15 ausgewählten Medikamenten

Die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft betreffen neben der Körperzusammensetzung mit erhöhtem Körperwasseranteil auch die Funktion des Gastrointestinaltraktes, das Herz-Kreislauf-System und die Blutzusammensetzung mit reduzierter Plasmaproteinkonzentration, die glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion in den Nieren sowie die metabolisierenden Leber-Enzyme. Dadurch wird die Pharmakokinetik einiger Medikamente in der Schwangerschaft signifikant verändert. Aufgrund einer Literatur-Recherche wurde untersucht, für welche dieser Medikamente Pharmakokinetikstudien bei Schwangeren existieren und was diese in Bezug auf die Dosierung in der Schwangerschaft aussagen. Alle genannten Medikamente zeigen in der Schwangerschaft eine erhöhte Clearance, in vielen Fällen ist eine Dosierungsanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung v.a. gegen Ende der Schwangerschaft erforderlich. Bei den untersuchten Arzneistoffen handelt es sich um die Antidepressiva Amitriptylin, Cipralext und Sertralin, welche beschleunigt über (durch Schwangerschaftshormone induzierte) CYP-Enzyme metabolisiert werden. Lithium wird vermehrt unverändert renal ausgeschieden. Das Antiepileptikum Lamotrigin wird über UGT beschleunigt glucuronidiert und auch Levetiracetam wird wegen der erhöhten Nierenaktivität beschleunigt renal eliminiert, so dass ohne Dosiserhöhung die Gefahr eines epileptischen Anfalls der Schwangeren besteht. Plasmaspiegelbestimmungen (TDM) sind in der Schwangerschaft neben dem Beobachten der klinischen Symptomatik für die Dosisfindung von Antiepileptika und Psychopharmaka wegweisend. Die Wirkung der Betalactam-Antibiotika Amoxicillin, Cefalozin und Cefuroxim wird durch das erhöhte Verteilungsvolumen und die beschleunigte renale Elimination sowie aktive tubuläre Sekretion abgeschwächt, eine Intervallverkürzung und/oder Dosiserhöhung kann notwendig sein. Antiretrovirale Substanzen, wie am Beispiel Lopinavir/Ritonavir gezeigt, werden zwar beschleunigt metabolisiert, die ungebundene Fraktion jedoch bleibt unverändert, weshalb nicht generell höher dosiert werden muss. Der Betablocker Metoprolol wird über das polymorphe Cyp2D6 metabolisiert, dessen Aktivität genetisch bedingt stark variiert und in der Schwangerschaft, je nach Genotyp, unterschiedlich ausgeprägt induziert wird. Nach der Entbindung, in der Phase der Rückbildung und erneuten physiologischen Adaptation, müssen die Arzneistoffe schrittweise wieder auf die Dosierungen von Nichtschwangeren gebracht werden. Diese Erkenntnisse werden in der Praxis noch zu wenig umgesetzt. Dazu soll nun der aus dieser Arbeit resultierende „Pocket Guide“ dienen. Offizielle Dosierungsangaben für Schwangere gibt es kaum: viele Medikationen erfolgen im off-label-use. Für eine sichere und wirksame Therapie der Mutter und somit auch zum Nutzen des ungeborenen Kindes ist die Dosierung jedoch entscheidend.