

## Arzneimittel in der Stillzeit

Constanze Schäfer, Apothekerkammer Nordrhein, Düsseldorf

---

Nur wenige Studien zur Arzneimittelaufnahme während der Stillzeit sind verfügbar, zudem sind die Daten nicht aktuell (Anderson, P.O.: Drugs and breastmilk. Pediatrics 95 (6), 958, (1995). Dennoch lassen sie eine Einschätzung der Relevanz des Themas zu:

- 90 Prozent nehmen in der ersten Woche nach der Geburt Arzneimittel ein, die zumeist im Zusammenhang mit der Geburt stehen.
- 17-25 Prozent der Stillenden nehmen innerhalb der ersten vier Monate nach der Geburt Arzneimittel ein – hier stehen neben akuten Erkrankungen, die zum Beispiel einer Antibiose bedürfen, auch psychische Erkrankungen im Fokus (postpartale Depression).
- 5 Prozent der Stillenden nehmen wegen einer chronischen Erkrankung Arzneimittel ein – Epilepsie, Diabetes und arterielle Hypertonie sind in dieser Altersgruppe die am häufigsten auftretenden Therapiegründe.

Die Arzneimittelwirkungen und Nebenwirkungen während der Stillzeit müssen sowohl die pharmakologischen Besonderheiten des mütterlichen Organismus als auch des Säuglings berücksichtigen. Leider bieten die im Alltag schnell verfügbaren Informationen wie Gebrauchs- bzw. Fachinformationen oder die Rote Liste für diese spezifische Lebenssituation nur unzureichende Daten.

Zur Beurteilung des Übergangs von Arzneistoffen in die Muttermilch – sozusagen ein zusätzlicher Verteilungsraum – müssen eine Reihe von Faktoren betrachtet werden. Neben den Arzneistoffen selbst, müssen auch die Metaboliten, die zum Teil auch gewünschte Wirkungen im mütterlichen Organismus entfalten können, aber auch für Nebenwirkungen verantwortlich sein können. Sowohl passiver Diffusion als

auch aktiver Stofftransport sind Mechanismen des Übergangs in die Muttermilch. So lange es sich um passive Konzentrationsprozesse handelt, ist die Arzneistoffkonzentration in der Milch der Plasmakonzentration direkt proportional. In diesen Fällen spielen die nachfolgenden Aspekte eine Rolle:

### **Zeitpunkt nach der Geburt**

In den ersten zehn Tagen nach der Geburt baut sich das Brustgewebe um. Der Umbau der alveolären Zellen ist für den so genannten Nestschutz von großer Bedeutung, sind die Kapillarwände in diesem Zeitfenster noch durchlässig genug, um Immunglobuline oder mütterliche Lymphozyten in die Muttermilch ungehindert übertreten zu lassen. Während dieser Phase besteht allerdings auch das größte Risiko des Übertritts von – vor allem größeren – Arzneistoffmolekülen in die Muttermilch. Danach werden die Kapillarwände immer undurchlässiger, so dass insbesondere Moleküle mit einer Molekularmasse  $< 200$  ohne Probleme durch die alveoläre Lipidmembran mit kleinen wassergefüllten Poren in die Muttermilch gelangen können.

### **Arzneistoffkonzentration im mütterlichen Plasma**

Die Arzneistoffkonzentration im mütterlichen Plasma ist von der Verfügbarkeit, der Resorptionsquote und den Stoffeigenschaften des jeweiligen Wirkstoffs und seiner Metaboliten ab. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Plasmaeiweißbindung. Je stärker ein Wirkstoff an die Plasmaeiweiße gebunden ist, desto geringer ist der Anteil der freien Arzneistoffmoleküle. Nur diese aber stehen für die passive Diffusion in die Muttermilch überhaupt zur Verfügung. Deshalb bei der Auswahl zwischen zwei vergleichbaren Wirkstoffen zur Behandlung der Stillenden immer den Wirkstoff mit der höheren Plasmaeiweißbindung bevorzugen. Bei einer Plasmaeiweißbindung über 85 Prozent kann eine Gefährdung wegen des Übertritts der Moleküle in die Muttermilch vernachlässigt werden. Da sich bei Substanzen mit einer hohen Plasmaeiweißbindung

ein Gleichgewicht zwischen den frei verfügbaren und dem Anteil der gebundenen Arzneistoffmoleküle einstellt, stellt sich dieses auch zwischen den in der Muttermilch befindlichen und den frei im Plasma verfügbaren Moleküle ein. Der Gehalt an bindungsfähigen Eiweißstrukturen ist in der Muttermilch deutlich geringer als im mütterlichen Plasma. Wie hoch dies Gleichgewicht zugunsten der Muttermilch hin verschoben ist, hängt deshalb vor allem von der Molekülgröße, aber auch von der Lipophilie und der Basizität des Wirkstoffs bzw. seiner Metaboliten ab.

### **Lipophilie**

Je lipophiler ein Wirkstoff oder seine Metaboliten sind, umso leichter diffundieren sie in die Muttermilch. Es kann zu einer Anreicherung in der Muttermilch kommen, wobei bei einer fallenden Konzentration des betroffenen Moleküls im mütterlichen Plasma in vielen Fällen eine Rediffusion beobachtet werden kann, bis wieder ein Steady-State erreicht wird. Sehr lipophile und in hohem Maße in die Muttermilch diffundierende Arzneistoffe rediffundieren allerdings in so geringem Umfang oder so langsam, dass in diesen Fällen tatsächlich das gezielte Abpumpen und Verwerfen der Milch, die während des Zeitfensters des höchsten Plasmaspiegels gebildet wurde, sinnvoll ist. Der Wirkstoffspiegel in der Muttermilch wird auf diese Weise am effektivsten gesenkt. (am besten ein bis zwei HWZ abwarten, nach 5 HWZ 97 % der Dosis eliminiert)

### **Basizität**

Schwache Basen diffundieren wegen des pH-Gefälles zwischen mütterlichem Plasma (pH 7,4) und Muttermilch (pH 6,8 – 7,1) leichter als saure Moleküle.

Für eine Beurteilung hinsichtlich des Übertrittgrades in die Muttermilch ist der Milch-Plasma-Quotient (M/P-Quotient) geeignet. Je niedriger die Werte, desto geringer ist die Anreicherung in der Muttermilch. Allerdings bildet der M/P-Quotient nur

bedingt das tatsächliche Nebenwirkungsrisiko für den Säugling ab, weil die Höhe des Plasmaspiegels der Mutter nicht berücksichtigt wird. Alternativ lässt sich mit der relativen Dosis [relative Dosis [%] = (Dosis des gestillten Kindes/kg / Dosis der Mutter/kg) x 100] das Risiko abschätzen. Als durchschnittliche Trinkmenge des Säuglings werden ca. 150 ml/kg Körpergewicht/Tag veranschlagt, so dass sich die ungefähr durch den Säugling aufgenommene Menge des Wirkstoffs berechnen lässt.

#### M/P-Quotient einiger ausgewählter Wirkstoffe

Wirkstoff	M/P-Quotient
ASS	0,1
Ethanol	1,0
Jodid	20,0
Digoxin	0,8
Cephalosporine	0,023
Metformin	0,35-0,63
Loratidin	1,17
Nikotin	2,9
Propranolol	0,56
Theophyllin	0,7

#### **Folgende Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen sind in der Stillzeit kontraindiziert:**

- Zytostatika
- Radiotherapeutika/-diagnostika
- jodhaltige Desinfektions- oder Kontrastmittel
- Kombinationstherapien mit mehreren Psychopharmaka und Antiepileptika
- Dauertherapie mit Opioiden (Drogen!)
- Vitamin A und D hochdosiert

Doch wie bereits eingangs erwähnt, spielen nicht nur pharmakologische Aspekte im mütterlichen Organismus, sondern ebenso im Organismus des Säuglings. Die Anpassung des Säuglings an seinen neuen Lebensraum erfolgt sukzessive, viele Enzyme oder Transportmechanismen sind noch nicht voll ausgereift. Im Lauf der ersten Lebensmonate nähern sich die Stoffwechselkapazitäten immer mehr an die des Erwachsenen an. So ist wegen noch reduzierter Darmresorption insbesondere in den ersten

Lebenswochen die orale Verfügbarkeit zahlreicher Arzneistoffe im Vergleich zum Erwachsenen deutlich reduziert – um eine vergleichbare (unter Umständen ja auch im Krankheitsfall gewünschte) Wirkung zu erreichen, müssen im Verhältnis wesentlich höhere Dosen verabreicht werden. Beim Säugling ist im Regelfall also nicht mit einer Wirkung zu rechnen. Bezüglich der pharmakologischen Leistung des Neugeborenen-Organismus sind folgende Aspekte von Relevanz:

- Ausmaß der Plasmaeiweiß-Bindung (oft noch nicht voll entwickelt, deshalb höhere Wirksamkeit)
- in den ersten Lebensmonaten erhöhtes Risiko für Methämoglobinbildung (z.B. Metamizol)
- hepatische Clearance reduziert
- veränderte Plasmahalbwertszeiten; sich erst langsam anpassende enzymatische Ausstattung
- nach ein bis zwei Wochen Oxidationsreaktionen möglich, nach drei Monaten erst Konjugationsreaktionen möglich; in den ersten 6 Lebensmonaten werden z. B. Xanthinderivate zu Coffein abgebaut (deshalb abweichende, in der Regel höhere Wirksamkeit)

**Beispiele für HWZ einiger Wirkstoffe im Vergleich:**

Wirkstoff	Neugeborenes	Erwachsener
Paracetamol	2,5 – 5 h	1,9-2,2 h
Diazepam	15-100 h	15-25 h
Theophyllin	24-36 h	3-9 h
Chloramphenicol	8 h	1,5-5 h

- besondere Vorsicht in den ersten Wochen bei Wirkstoffen, die einen Kernikterus auslösen können, wobei dieser gut therapierbar ist
- renale Clearance noch reduziert (erst nach zwei bis fünf Monaten Annäherung an „normale“ Werte; höhere Wirksamkeit)
- Verteilungsvolumen (Körperwasseranteil höher, deshalb hier niedrigere Konzentrationen)
- Blut-Hirn-Schranke (noch mangelhaft ausgebildet).

Grundsätzlich gilt, je jünger der Säugling, desto größer das Risiko. Typische unerwünschte Nebenwirkungen können während der Antibiotikabehandlung der Mutter eine dünnere Stuhlkonsistenz sein oder wegen geschmacklicher Veränderungen der Milch (wird bei Penicillinen und Makroliden, aber auch bei ätherischen Ölen (Gewürze!) und Nikotin beobachtet) eine Trinkverweigerung; bei der Einnahme von Antihistaminika oder Theophyllin treten häufiger Unruhe, Übererregbarkeit und gelegentlich Schlafstörungen auf. Besonders sensibel sollte bei längerfristigen Therapien mit Analgetika, Sedative, Psychopharmaka oder Antiepileptika auf mögliche Veränderungen wie Müdigkeit, Sedierung und möglicher Trinkschwäche beim Säugling geachtet werden. Eventuell kann hier der Blutspiegel beim Säugling bestimmt werden.

#### **Zusammenfassung und Empfehlung:**

1. Wirkstoffkonzentrationen in Milch und Säugling lassen sich nur näherungsweise bestimmen, nur durch engmaschige Analytik lassen sich die Wirkspiegel tatsächlich nachverfolgen (Muttermilch sowie Blutproben der Mutter und des Säuglings) Besondere Vorsicht besteht bei Wirkstoffen mit einer HWZ von mehr als 12 Stunden oder sogar über 24 Stunden, hier besteht das Risiko der Anreicherung in der Muttermilch.
2. Wenn möglich nichtmedikamentöse Maßnahmen bevorzugen.
3. Säugling während der Dauer der Medikation beobachten; dabei insbesondere auf Sedierung, Trinkschwäche, Atemdepression, Übererregbarkeit und Unruhe achten.
4. Bewährtes gegenüber Innovationen bevorzugen.
5. Recherche in embryotox!

## **Literatur**

Anderson : Drugs and breastmilk. Pediatrics 95 (6), 958, (1995)

Friese, Mörike et al.: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker; WVG, 2006

Grospietsch: Erkrankungen in der Schwangerschaft, WVG Stuttgart, 2004

Koshimichi et al.: Analysis and Prediction of Drug Transfer into Human Milk Taking into Consideration Secretion and Reuptake Clearances across the Mammary Epithelia ; Drug Metabolism and Distribution, 2011 [doi: 10.1124/dmd.111.040972]

Lichtmaneker: Arzneimittelempfehlungen in der Schwangerschaft, Govi, 2013

Schaefer, Spielmann et al.: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit, mit Zugangscodes zu ergänzendem Web-Angebot; Urban und Fischer 2012

Smollich, Jansen: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit – Schnell und sicher beraten, Hippokrates Verlag 2009

## **Internet**

[www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

[www.motherisk.org](http://www.motherisk.org)

[www.toxnet.nlm.nih.gov](http://www.toxnet.nlm.nih.gov)