

Medikamente während der Schwangerschaft

Sind NSAID im ersten Trimenon sicher?

Schwangere Frauen im ersten Trimenon nehmen häufig nichtsteroidale Entzündungshemmer ein. Insbesondere Ibuprofen gehört zu den am häufigsten verwendeten Wirkstoffen aus dieser Gruppe. Doch ist der Einsatz für das Ungeborene tatsächlich unbedenklich?

JOURNAL OF RHEUMATOLOGY

Das Schmerzmittel Paracetamol ist ein altbekannter Wirkstoff, der als sicher während der Schwangerschaft eingestuft wird. Leider fehlt die entzündungshemmende Komponente, weshalb in manchen Fällen nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAID) besser geeignet wären. Doch welche Gefahren sind damit für das Ungeborene verbunden? Hier sind die verfügbaren Daten widersprüchlich. Eine retrospektive Kohortenstudie bei einem grossen Kollektiv sollte daher klären, ob der Einsatz von NSAID im ersten Trimester empfehlenswert ist.

Studiendesign

Es wurden vier Datenbanken zurate gezogen. Die Datenbank von Clalit

Health Services enthielt Aufzeichnungen über die verabreichten Medikamente im ersten Trimenon. Es handelt sich um die grösste Gesundheitsorganisation in Israel, bei der rund 70 Prozent der 15- bis 49-jährigen Frauen im südlichen Distrikt von Israel versichert sind. Vom Soroka Medical Center (SMC), Beer Sheva, stammten die Patientenakten für Mutter und Kind. Es ist das regionale Spital, in dem 98 Prozent der Entbindungen stattfinden. Eine vierte Datenbank lieferte Informationen über medizinisch begründete Schwangerschaftsabbrüche. Die Beobachtungsperiode erstreckt sich von Januar 1998 bis Ende 2009. Während dieses Zeitraums wurden 110 783 Schwangerschaften registriert. Daraus resultierten 109 544 Ein-Kind-Geburten und 1239 medizinisch begründete Schwangerschaftsabbrüche.

Die Einteilung in kleinere und grössere Fehlbildungen erfolgte anhand der Definition des Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program of the Centers for Disease Control and Prevention. Chromosomale Erkrankungen wurden bei der Auswertung allerdings nicht berücksichtigt. Bei insgesamt 6505 (5,9%) Säuglingen beziehungsweise Ungeborenen trat mindestens eine grössere angeborene Fehlbildung auf. Die drei häufigsten Formen: Bei 2751 Babys gab es kardiovaskuläre Probleme, 1615 Kinder hatten muskuloskeletale Fehlbildungen, und 942 kleine Patienten litten an einem Defekt des zentralen Nervensystems.

Ergebnisse

5267 werdende Mütter nahmen während des ersten Trimenons NSAID ein, 5153 Schwangere erhielten nicht selektive COX-Inhibitoren, und 114 Frauen bekamen selektive COX-2-Inhibitoren

verordnet. Zu den untersuchten Arzneistoffen gehörten die nicht selektiven COX-Inhibitoren Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Indometacin, Eto-dolac, Lornoxicam und Nabumeton. Bei den selektiven COX-2-Hemmern wurden Celecoxib, Etoricoxib und Rofecoxib überprüft. Ungeborene beziehungsweise Säuglinge, deren Mütter keine dieser Substanzen einnahmen, gehörten zur nicht exponierten Gruppe.

Die Auswertung erfolgte sowohl wirkstoffspezifisch als auch für die gesamte Arzneistoffgruppe. Die Rate grösserer Fehlbildungen in der nicht selektiven NSAID-Gruppe betrug 6,5 Prozent (336 von 5152) im Vergleich zu 5,8 Prozent (6164 von 105 537) in der nicht exponierten Gruppe (bereinigte Odds-Ratio [OR]: 1,07; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,96–1,21). Bei den selektiven COX-2-Hemmern belief sie sich auf 7,9 Prozent (9 von 114) im Vergleich zu 5,8 Prozent in der nicht exponierten Gruppe (bereinigte OR: 1,4; 95%-KI: 0,7–2,78). Es bestand kein Zusammenhang zwischen einem bestimmten nicht selektiven COX-Hemmer und einer grösseren Fehlbildungsrate. Bei Indometacin wurde allerdings eine grössere OR berechnet, doch dies war nicht statistisch signifikant. Des Weiteren wurde ein erhöhtes Risiko für muskuloskeletale Fehlbildungen nach der Einnahme von selektiven COX-2-Hemmern beobachtet (bereinigte OR: 3,39; 95%-KI: 1,37–8,34). In einem Kollektiv von 114 exponierten Schwangeren kamen 5 Kinder mit diesem Defekt zur Welt. Da diese Zahlen nicht sehr gross sind, erfordert es weitere Studien, um eindeutige Aussagen machen zu können.

Bei der Auswertung wurde auch die tägliche Wirkstoffmenge berücksichtigt. Als Tagesdosis für verschreibungspflichtige NSAID wurde festgelegt:

- ❖ Ibuprofen 1200 mg
- ❖ Diclofenac 100 mg
- ❖ Indometacin 100 mg
- ❖ Naproxen 500 mg
- ❖ Etodolac 400 mg
- ❖ Lornoxicam 12 mg
- ❖ Nabumeton 1000 mg
- ❖ Etoricoxib 400 mg
- ❖ Celecoxib 200 mg
- ❖ Rofecoxib 25 mg.

Die Gesamtzahl der verabreichten Tagesdosen wurde in drei Kategorien

Merksätze

- ❖ Bei den nicht selektiven COX-Hemmern war kein erhöhtes Risiko für grössere Fehlbildungen nach der Gabe im ersten Trimenon feststellbar.
- ❖ Bei den selektiven COX-2-Hemmern trat ein erhöhtes Risiko für muskuloskeletale Fehlbildungen nach dem Einsatz im ersten Trimenon auf. Das Risiko nahm nicht mit einer grösseren Anzahl von Tagesdosen zu.

Risiko für grössere Fehlbildungen aufgrund von NSAID im Vergleich zu keiner Exposition

| | Grössere angeborene Fehlbildungen Odds-Ratio (95%-Konfidenzintervall) | |
|--|--|------------------|
| | Nicht bereinigt | Bereinigt* |
| Nicht selektive COX-Inhibitoren n = 5153 | 1.13 (1.004–1.26) | 1.07 (0.96–1.21) |
| ❖ Ibuprofen, n = 2754 | 1.09 (0.93–1.27) | 1.16 (0.93–1.44) |
| ❖ Diclofenac, n = 1323 | 1.66 (0.92–3.02) | 1.13 (0.88–1.46) |
| ❖ Indometacin, n = 128 | 1.31 (0.83–2.07) | 1.06 (0.90–1.24) |
| ❖ Naproxen, n = 971 | 1.08 (0.87–1.34) | 1.76 (0.96–3.19) |
| ❖ Etodolac, n = 265 | 1.09 (0.84–1.41) | 0.91 (0.53–1.56) |
| Selektive COX-2-Inhibitoren, n = 114 | 1.38 (0.69–2.73) | 1.40 (0.70–2.78) |

*Die OR wurde im Hinblick auf das Alter der Mutter, die ethnische Zugehörigkeit, Diabetes, entzündliche Erkrankungen bei der Mutter und das Jahr der Geburt bzw. des Schwangerschaftsabbruchs abgeglichen.

Verfügbare NSAID in der Schweiz

| Selektive COX-2-Hemmer | Wirkstoffuntergruppe | Handelsname CH |
|----------------------------|------------------------|----------------------|
| Celecoxib | Selektive COX-2-Hemmer | Celebrex® |
| Etoricoxib | | Arcoxia® |
| Nicht selektive COX-Hemmer | Wirkstoffuntergruppe | Handelsname CH |
| Acemetacin | Essigsäurederivat | Tilur® |
| Diclofenac | | Voltaren® u.a. |
| Etodolac | | Lodine® |
| Indometacin | | Indocid® |
| Ketorolac | | Tora-dol® |
| Mefenaminsäure | | Mefenaminsäure |
| Nimesulid | Nimesulid | Aulin® |
| Piroxicam | Oxicame | Felden® und Generika |
| Meloxicam | | Mobicox® |
| Tenoxicam | | Tilcotil® |
| Lornoxicam | | Xefo® |
| Dexibuprofen | Propionsäurederivate | Seractil® |
| Dexketoprofen | | Kettesse® |
| Flurbiprofen | | Froben® |
| Ibuprofen | | Brufen® und Generika |
| Naproxen | Proxen® u.a. | |
| Acetylsalicylsäure | Salicylsäurederivate | Aspirin® u.a. |

unterteilt (1–5/6–10/> 11 Tagesdosen). Das Risiko nahm mit einer höheren Anzahl von Tagesdosen nicht zu. Es waren allerdings keine Daten über die tatsächliche Therapietreue verfügbar.

Diskussion

Eine potenzielle Einschränkung dieser Studie ist die Tatsache, dass Ibuprofen als rezeptfreies Medikament erhältlich ist. Es kann daher nicht ausgeschlossen

werden, dass werdende Mütter Ibuprofen einnahmen, aber der Gruppe der nicht exponierten Frauen zugeteilt wurden. Es wurde eine Analyse durchgeführt, um den Effekt dieser möglichen Fehlklassifikation zu beurteilen. Die Auswertung kam zu dem Ergebnis, dass der Einfluss vernachlässigbar ist. Einige Teilnehmerinnen nahmen noch andere Medikamente im ersten Trimenon ein. Da kein erhöhtes Risiko fest-

stellbar war, wurden diese Fälle nicht von der Studie ausgeschlossen. Ferner liegt im Vergleich zu anderen Studien eine relativ hohe Fehlbildungsrate vor, da auch medizinisch begründete Schwangerschaftsabbrüche berücksichtigt wurden. Ausserdem wurden Fehlbildungen nicht nur kurz nach der Geburt erfasst, sondern bis zu einem Alter von 12 Monaten.

Die Resultate sind mit drei vorausgegangenen Studien konsistent. Dahingegen berichteten drei andere Studien von einem erhöhten Fehlbildungsrisiko nach der Einnahme von NSAID im ersten Drittel der Schwangerschaft. So trat in einer Kohortenstudie nach Gabe von Naproxen im ersten Trimenon ein erhöhtes Risiko für die Bildung einer Gaumenspalte auf (OR: 2,61; 95%-KI: 1,01–6,78). Im Allgemeinen wurde allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Einsatz von NSAID und einer grösseren Fehlbildung gefunden. Eine Fallkontrollstudie berichtete über ein signifikant erhöhtes Risiko für grössere Fehlbildungen nach Einnahme von NSAID (OR: 2,21; 95%-KI: 1,72–2,85). Die Studie untersuchte jedoch nur 30 Prozent der Provinzbevölkerung, die alle einer unteren sozialwirtschaftlichen Klasse angehörten. Dahingegen berücksichtigte die neue Studie alle gesellschaftlichen Schichten. Eine weitere Fallkontrollstudie registrierte einen Zusammenhang zwischen Neugeborenen mit einer Gastroschisis und einem erhöhten Gebrauch von Ibuprofen im ersten Trimester. Die Daten wurden nach der Geburt bei einer Besprechung mit der Mutter erfasst, weshalb eine Verzerrung bei der Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Ausserdem berücksichtigte keine der drei Studien Mehrlingsgeburten und Diabetes, obwohl beides für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bekannt ist. Der Einsatz von nicht selektiven COX-Hemmern im ersten Trimenon wird somit mehrheitlich als eher unproblematisch eingestuft. ❖

Monika Lenzer

Daniel S et al.: Major Malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy. J Rheumatol 2012; 39; 2163–2169.

Interessenkonflikt: In der Publikation finden sich keine näheren Angaben zu Interessenkonflikten.