

Dürfen Schwangere Protonenpumpenhemmer einnehmen?

Kohortenstudie gibt vorsichtige Entwarnung

Refluxsymptome sind während der Schwangerschaft häufige Beschwerden. Zum Risiko für Geburtsgebrechen nach Exposition mit Protonenpumpenhemmern (PPI) in der Frühschwangerschaft ist die Datenlage eher beschränkt.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Refluxsymptome sind in den späteren Phasen der Schwangerschaft häufig, kommen aber auch schon im ersten Trimenon vor. Heute sind PPI bei gastroösophagealem Reflux die wirksamste Behandlung und werden deshalb auch Schwangeren verschrieben. Dies zusammen mit der Tatsache, dass PPI inzwischen auch frei verkäuflich und viele Schwangerschaften nicht geplant sind, dürfte zu einer beträchtlichen Anzahl von Expositionen von Feten in der frühen Entwicklung führen. Demgegenüber ist die Datenlage zur Sicherheit der PPI in der Gravidität eher beschränkt. In Sicherheitsstudien bei Tieren haben diese Medikamente keine

teratogenen Effekte erkennen lassen. Eine Metaanalyse von 7 Studien mit 1530 (überwiegend mit Omeprazol behandelten) Frauen fand keine signifikante Erhöhung des Risikos für kongenitale Defekte. Diese Untersuchung aus Dänemark (1) will zusätzliche Klarheit schaffen.

Methodik

Die umfassende Datenregistrierung in Dänemark erlaubte alle zwischen 1996 und 2008 in diesem Land lebend Geborenen zu erfassen und ihre Risiken für gravierende Geburtsgebrechen zur Exposition mit PPI während der Schwangerschaft in Beziehung zu setzen. Die primären Analysen aus dieser retrospektiven Kohortenstudie umfassten die Verwendung von PPI während der ersten 4 Wochen vor Konzeption bis zur 12. Schwangerschaftswoche sowie von Gestationswoche 0 bis 12.

Resultate

Von 840 986 Lebendgeburten waren 5082 zwischen 4 Wochen vor Konzeption und dem Ende des ersten Schwangerschaftsdrittels gegenüber PPI exponiert gewesen. Es gab 174 grössere Geburtsdefekte bei Kindern von Müttern, die in diesem Zeitraum PPI einnahmen (3,4%), verglichen mit 21 811 Geburtsdefekten bei Kindern von Müttern ohne PPI-Exposition (2,6%). Dies entspricht einer adjustierten Odds-Ratio (OR) von 1,23 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,05–1,44). In einer separaten Analyse, die nur bei denjenigen Fällen durchgeführt wurde, die während des ersten Trimenons exponiert gewesen waren, gab es 118 grössere Geburtsdefekte bei 3615 Neugeborenen (3,2%), entsprechend einer OR von 1,10 (95%-KI 0,91–1,34). In sekundären Analysen war das Risiko für Geburtsdefekte hinsichtlich der Ex-

position zu einzelnen PPI während des ersten Trimenons oder bei Kindern von Frauen mit eingelösten PPI-Rezepten und ausreichend vielen eingenommenen Dosen für eine theoretische Expositionschance nicht signifikant erhöht. Die Studie kommt zusammenfassend zum Schluss, dass die PPI-Exposition während des ersten Schwangerschaftsdrittels nicht mit einem signifikant erhöhten Risiko für schwere Geburtsdefekte assoziiert war.

Konsequenzen für die Praxis

Ein begleitendes Editorial von Allen A. Mitchell, der in Boston/USA eine eigene grosse Studie zu Geburtsdefekten durchgeführt, versucht diese Ergebnisse in Zusammenhang mit anderen Daten zu bringen (2).

Die dänischen Autoren schätzen, dass in ihrem Land die PPI-Exposition von Ungeborenen zwischen 2005 und 2008 mit etwa 2 Prozent ein Maximum erreichte und während dieses Zeitraums mit dem höchsten teratogenen Risiko in der frühen Schwangerschaft rund 0,7 Prozent ausmachte. Dies entspricht auch den Daten aus Boston und dürfte in ähnlicher Weise für weitere westliche Länder zutreffen. Auf Basis ihres grossen Datensets und unter Berücksichtigung eines weiten Spektrums von Störfaktoren fanden die dänischen Autoren keine Evidenz, dass die am häufigsten eingesetzten PPI (Omeprazol, Lansoprazol und Esomeprazol) während irgend eines Zeitpunkts der Schwangerschaft das Gesamtrisiko für Geburtsdefekte oder das Risiko für einzelne Subgruppen von Geburtsdefekten erhöhten. Zusammen mit früheren Untersuchungen, die mit kleineren Zahlen durchgeführt wurden, bietet dies eine Beruhigung in der Frage der Sicherheit von PPI in der Schwangerschaft.

Jedoch erlaubt dies nur einen zwar breiten, aber unvollständigen Überblick. Teratogene verursachen im Allgemeinen ganz spezifische Defekte, die bei der groben Erfassung nach Organsystemen lange unerfasst bleiben können. Trotz der grossen Zahlen besass diese Studie nicht die genügende statistische Power, um Aussagen über spezifische Defekte im Zusammenhang mit einzelnen PPI zu erlauben. Schliesslich konnten nicht alle Störfaktoren (z.B. frei erhältliche Folsäuresupplemente) erfasst werden.

Merksätze

- ❖ In einer retrospektiven Kohortenstudie ergab sich für die Exposition von PPI während des ersten Schwangerschaftsdrittels keine signifikante Erhöhung des Risikos für schwerere Geburtsdefekte.
- ❖ Aufgrund der bisherigen Datenlage ist bei eindeutig gegebener Behandlungsindikation für einen PPI bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch Omeprazol die beste Wahl.

Wahrscheinlich unterliegen auch die Beobachtungen zum Einfluss von PPI vor der Konzeption auf spätere Geburtsdefekte massiven Störeinflüssen (beobachtet wurde keine Risikoerhöhung mit Omeprazol, aber eine Verdoppelung des Risikos mit Lansoprazol). Denkbar ist zudem, dass die Indikation für die PPI-Verschreibung variiert. So dürften Refluxsymptome vor dem Eintritt einer Schwangerschaft häufiger auf ein gastrointestinales Leiden, etwa eine H.-pylori-Infektion zurückgehen, während sie in der Gravidität eher einer schwangerschaftsassozierten Dyspepsie entsprechen. Damit könnten aber auch dem Einfluss von PPI zugeschriebene Risiken durch Defizite in der Absorption wichtiger Nah-

rungskomponenten bedingt sein. So lange weitere Studien diese wichtigen Punkte nicht klären, lassen sich zwei Schlüsse ziehen, so der Kommentator:

- ❖ Die in der Studie am häufigsten repräsentierten PPI scheinen keine grösseren teratogenen Risiken zu bergen, wenn sie während des ersten Trimenons oder im späteren Schwangerschaftsverlauf eingenommen werden.
- ❖ Die bescheidene Risikoerhöhung, die während der Periode vor der Konzeption für alle PPI zusammengefasst registriert wurde, trat unter Omeprazol nicht auf.

Auch wenn für diese Beobachtung eine endgültige Erklärung aussteht, dürfte

es vernünftig sein, bei eindeutig gegebener Indikation für eine PPI-Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter (und vor allem wenn sie eine Schwangerschaft planen) Omeprazol den Vorzug zu geben. ❖

Halid Bas

1. Björn Pasternak, Anders Hviib: Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *NEJM* 2010; 363 (No. 22): 2114–2123.
2. Allen A. Mitchell: Proton-pump inhibitors and birth defects – some reassurance, but more needed. *NEJM* 2010; 363 (No. 22): 2161–2163.

Interessenlage: Die Studie wurde vom Danish Medical Research Council und von der Lundbeck-Stiftung unterstützt.

