

Neue Studiendaten und sicherheitsrelevante Änderung der Arzneimittelinformation Angeborene Fehlbildungen kardiovaskulärer Art unter Paroxetin

Tobias Leniger

Die Firma GlaxoSmithKline AG hat Swissmedic neue Daten von zwei bisher unveröffentlichten Studien zum Risiko für angeborene Missbildungen unter Anwendung von Paroxetin (Deroxat®) in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten eingereicht. Diese Studienergebnisse zeigen ein erhöhtes Risiko angeborener Fehlbildungen kardiovaskulärer Art (v.a. Ventrikel- und Vorhofscheidewanddefekte), wenn Paroxetin in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten eingenommen wurde.

Daraufhin ist in Absprache mit Swissmedic eine sicherheitsrelevante Änderung der Arzneimittelinformation vorgenommen worden (s. unten). Sie betrifft nicht nur das Originalpräparat Deroxat®, sondern auch sämtliche Präparate mit dem Wirkstoff Paroxetin von anderen Firmen. Es handelt sich um Parexat® (Spirig Pharma AG), Paroxetin-Mepha® (Mepha Pharma AG), Dexantol® (Medika AG), Paronex® (Sandoz Pharmaceuticals AG), Paroxetin HelvePharm® (Helvepharm AG), Paroxetin Sandoz® (Sandoz Pharmaceuticals AG) und Paroxetop® (G. Streuli & Co. AG).

Bereits am 4. Oktober 2005 teilte Swissmedic mit, dass die Firma GlaxoSmithKline AG Datenanalysen einer firmeneigenen retrospektiven Studie zur angeborenen Fehlbildungsrate von Neugeborenen eingereicht hat, deren Mütter Antidepressiva während der ersten drei Schwangerschaftsmonate einnahmen. Ähnlich zu der ersten Zwischenanalyse (s. Veröffentlichung vom 4. Oktober 2005), zeichnet sich bei der aktuellen Analyse mit grösseren Fallzahlen (5956 Kinder von 5791 Frauen mit Antidepressivaeinnahme in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten) unverändert für Paroxetin im Vergleich zu «anderen Antidepressiva» ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen (OR 1,82, 95% CI: 1,17–2,82) und speziell für kardiovaskuläre angeborene Fehlbildungen (OR 1,54, 95% CI: 0,81–2,92) ab. Neun der zwölf angeborenen kardiovaskulären Fehlbildungen unter Paroxetin bildeten dabei Ventrikelscheidewanddefekte. Beim Vergleich dieser Daten mit der Gesamtpopulation (d.h. Fehlbildungsrate von allen Neugeborenen, unabhängig von einer Antide-

pressivaeinnahme in der Schwangerschaft) ergibt sich eine etwas höhere Prävalenz für angeborene Fehlbildungen und speziell kardiovaskuläre Fehlbildungen unter Paroxetin im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (3,8% versus 3% bzw. 1,5% versus 1,0%).

In der zweiten Studie wurden Daten des Schwedischen Geburtsregisters ausgewertet. Hier zeigte sich ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen unter Paroxetin im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. Auch hier waren vornehmlich Vorhof- und Ventrikelscheidewanddefekte nachweisbar. Das erhöhte Risiko war jedoch nicht erkennbar, wenn die Frauen in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten andere selektive Serotonin-Reuptakeinhibitoren (SSRIs) einnahmen als Paroxetin.

Es ist zu betonen, dass die beobachteten kardialen Fehlbildungen häufig sind und ihr Ausmass von asymptomatisch/nicht therapiebedürftig bis hin zu symptomatisch/therapiebedürftig reichen können. Aufgrund des derzeit erkennbaren Fehlbildungsrisikos besteht kein Grund, einen Schwangerschaftsabbruch unter Paroxetin zu erwägen. Swissmedic hat mit den beteiligten Firmen Änderungen der Arzneimittelinformation festgelegt (s. unten), die folgende neue Empfehlungen aufgrund des derzeit erkennbaren Fehlbildungsrisikos unter Paroxetin enthalten:

- Bei Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden oder schon schwanger sind, sollte Paroxetin nicht neu verschrieben werden.
- Bei Frauen, die schwanger sind und schon mit Paroxetin behandelt werden, wird der Arzt bzw. die Ärztin die zur Verfügung stehenden Behandlungsalternativen sorgfältig abwägen müssen. Er bzw. sie sollte Paroxetin nur dann weiter verschreiben, falls dies absolut notwendig ist. Ein plötzliches Absetzen der Therapie sollte auch in der Schwangerschaft vermieden werden.

Diese Informationen und Empfehlungen wurden auch im Rahmen eines «Dear Doctor Letters» der Ärzteschaft kommuniziert und sind auch auf der Swissmedic-Homepage unter «Marktüber-

Korrespondenz:
PD Dr. med. Tobias Leniger
Swissmedic,
Schweizerisches Heilmittelinstitut
Abteilung Rezeptpflichtige
Arzneimittel ATC I
Hallerstrasse 7
CH-3000 Bern 9
tobias.leniger@swissmedic.ch

wachung» → «Humanarzneimittel» → «Wichtige Informationen» einsehbar.

Swissmedic erwartet von der Firma Glaxo-SmithKline AG einen Abschlussbericht über die firmeneigene Studie und wird nach sorgfältiger Evaluation dieser wie auch anderer Daten entscheiden, ob weitere Massnahmen notwendig sind.

Um die Datenlage zu verbessern, ist Swissmedic darauf angewiesen, dass unerwünschte Wirkungen und auch Schwangerschaften unter Paroxetin und anderen Antidepressiva möglichst lückenlos gemeldet werden. Wir bitten deshalb v. a. die Medizinalpersonen, unerwünschte Wirkungen mit dem gelben Meldeformular an eines der regionalen Pharmacovigilance-Zentren zu melden. Das Meldeformular und die Adressen der Meldezentren sind verfügbar auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch unter «Marktüberwachung» → «Pharmacovigilance» → «Meldeformular», im Anhang des Arzneimittelkompendiums oder können bei Swissmedic bestellt werden (Tel. 031 322 02 23).

Änderung der Fachinformation von Präparaten mit dem Wirkstoff Paroxetin

Rubrik «Schwangerschaft/Stillzeit»

Tierstudien haben keinen direkten Beweis einer Teratogenität erbracht. Neuere epidemiologische Studien zur Anwendung von Antidepressiva während des ersten Schwangerschaftstrimenons berichten über ein erhöhtes Risiko kongenitaler Missbildungen, insbesondere kardiovaskulärer Art (z. B. Ventrikel- und Vorhofseptumdefekte), im Zusammenhang mit der Anwendung von Paroxetin. Das Datenmaterial deutet darauf hin, dass das Risiko für einen kardiovaskulären Defekt beim Neugeborenen nach Paroxetinexposition der Mutter bei ungefähr 1/50 liegt, im Vergleich zu einer zu erwartenden Häufigkeit von solchen Defekten von ungefähr 1/100 Kindern in der Gesamtpopulation.

Bei Frauen, die beabsichtigen, demnächst schwanger zu werden oder schon schwanger sind, sollte Paroxetin nicht neu verschrieben werden. Bei Frauen, die schwanger sind und schon mit Paroxetin behandelt werden, wird der Arzt bzw. die Ärztin die zur Verfügung stehenden Behandlungsalternativen sorgfältig abwägen müssen und Paroxetin nur dann weiterverschreiben, falls dies absolut notwendig ist. Beim Entscheid zum Abbruch einer Paroxetinbehandlung einer Schwangeren sollte sich der Arzt bzw. die Ärztin an den Abschnitten «Dosierung/

Anwendung – Absetzsymptome nach Ende der Behandlung mit Paroxetin» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen – Symptome beim Absetzen von Paroxetin» – orientieren. Ein plötzliches Absetzen der Therapie sollte auch in der Schwangerschaft vermieden werden.

Rubrik «Eigenschaften/Wirkungen»

In einer neueren retrospektiven Epidemiologiestudie aus den USA wurde bei 5956 Kleinkindern, deren Mütter im ersten Schwangerschaftstrimenon Paroxetin oder ein anderes Antidepressivum eingenommen hatten, ein erhöhtes Risiko von schweren kongenitalen Missbildungen aller Art für Paroxetin im Vergleich zu anderen Antidepressiva festgestellt (odds ratio 1,8; 95% Konfidenzintervall 1,2–2,8). Darüber hinaus wurde für Paroxetin im Vergleich zu anderen Antidepressiva auch ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Missbildungen ermittelt (odds ratio 1,5; 95% Konfidenzintervall 0,8–2,9). Nicht berücksichtigt in diesen Angaben sind Frauen, die neben Antidepressiva auch teratogene Arzneimittel erhalten hatten. Ventrikelseptumdefekte machten den grössten Teil der kardiovaskulären Missbildungen aus.

Die Prävalenz von kongenitalen Missbildungen aller Art bzw. kardiovaskulären Missbildungen bei diesen Kleinkindern lag bei 4% bzw. 1,5% im Fall von Paroxetin und bei 2% bzw. 1% für andere Antidepressiva. In der Gesamtpopulation belaufen sich diese Häufigkeitsraten auf 3% (kongenitale Missbildungen aller Art) bzw. 1% (kardiovaskuläre Missbildungen). [Centers for Disease Control and Prevention, USA, und Metropolitan Atlanta Birth Congenital Defects Program Data (MACDP)].

In einer Studie basierend auf Datenmaterial des Schwedischen Melderegisters wurden die Kleinkinder von 6896 Frauen untersucht, welche in der frühen Schwangerschaft mit Antidepressiva in Kontakt gekommen waren (5123 Frauen mit SSRI-Exposition einschliesslich 815 Frauen mit Paroxetinexposition). Bei den paroxetinexponierten Kleinkindern bestand ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Missbildungen im Vergleich zum Gesamtkollektiv des Registers (odds ratio 1,8; 95% Konfidenzintervall 1,1–2,8). Die Häufigkeitsrate kardiovaskulärer Missbildungen nach der Paroxetinexposition in der frühen Schwangerschaft lag bei 2% gegenüber 1% beim Gesamtkollektiv des Registers. Beim Gesamtrisiko von kongenitalen Missbildungen wurde für die paroxetinexponierten Kleinkinder kein Anstieg festgestellt.