

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus Fehlern lernen“

Schwere Fetopathien durch Einnahme von Sartanen im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel

Sartane sind zur Behandlung der arteriellen Hypertonie indiziert. Einige Vertreter dieser Gruppe haben darüber hinaus Zulassungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz, der diabetischen Nephropathie oder zur kardiovaskulären Prävention bei Patienten mit manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung. Derzeit sind sieben Sartane verfügbar, die sich vor allem hinsichtlich ihrer Halbwertszeiten und des Anteils der renalen Elimination unterscheiden. Die Verordnungen von Sartanen in Deutschland nehmen seit Jahren kontinuierlich zu und lagen zuletzt bei etwa 900 Millionen DDD für die Monopräparate und weiteren 600 Millionen DDD für die Kombinationen (in der Regel mit Hydrochlorothiazid). Dabei werden ACE-Hemmer und Sartane seit Jahren weitgehend konstant im Verhältnis von etwa 3 : 1 verordnet (1).

Der AkdÄ wurden in kurzem Abstand zwei Fälle gemeldet, in denen Sartane trotz bestehender Kontraindikation während der Schwangerschaft eingenommen wurden und es zu fetalen Schäden gekommen ist.

Fall 1: Bei einer 40-jährigen Zweitgebärenden, die wegen einer arteriellen Hypertonie Candesartan einnimmt, wird in der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) ein Oligohydramnion festgestellt. Nach Absetzen des Sartans nimmt die Fruchtwassermenge im Weiteren zu. Es erfolgt die Entbindung in der 35. Woche per Kaiserschnitt. Bei dem hypotrophen Neugeborenen zeigen sich eine Störung der Nierenfunktion mit nach der Geburt abfallenden Retentionsparametern sowie Folgesymptome eines (passageren) Oligohydramnions. Eine unzureichende Verknöcherung des Schädels, Mikrozephalie und Wachstumsretardierung sind wahrscheinlich Folge der intrauterinen Exposition mit Candesartan. Auch die beim Neugeborenen festgestellte (vermutlich renale) Hypertonie und Anämie stehen möglicherweise mit dem Medikament in Zusammenhang.

Fall 2: Bei einer 39-Jährigen, die seit fünf Jahren wegen arterieller Hypertonie mit Olmesartan behandelt wird, kommt es zur fortgesetzten Einnahme bis zur 24. SSW. Es zeigt sich eine ausgeprägte Oligohydramnie, die auf eine passagere Nierenfunktions Einschränkung des Feten zurückgeführt wird. Nach Absetzen des Sartans normalisiert sich die Fruchtwassermenge innerhalb von etwa zwei Wochen. Über den weiteren Verlauf liegen keine Angaben vor.

Sartanen wird ebenso wie ACE-Hemmern eine Perfusionsstörung in fetalen Organen unterstellt, die zu Entwicklungsstörungen nach der Organogenese führen kann. Die Anwendung im zweiten und dritten Trimenon kann daher fetotoxische Wirkungen wie Nierenfunktionsstörungen, Oligohydramnion und Verlangsamung der Schädelossifikation nach sich ziehen und beim Neugeborenen zu Nierenversagen, Hypotonie und Hyperkaliämie führen (2, 3).

Zum Risiko von Fehlbildungen (Teratogenität) von ACE-Hemmern und Sartanen im ersten Schwangerschaftstrimenon fehlen endgültige Daten, eindeutige Hinweise auf teratogene Effekte liegen bisher nicht vor. Die Einnahme von ACE-Hemmern und Sartanen wird daher im ersten Schwangerschaftstrimenon nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten explizit kontraindiziert.

Im Deutschen Ärzteblatt wurden im Februar dieses Jahres zwei ganz ähnliche Fälle von Fetopathien durch Sartane dargestellt (4). Auch beim Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie in Berlin ist eine Häufung von Meldungen zur Einnahme von Sartanen im zweiten und dritten Trimenon trotz Kontraindikation zu beobachten, während zu ACE-Hemmern derzeit keine Häufung von Fällen durch Einnahme während der Schwangerschaft auffällig ist. In der Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems (gemeinsame Datenbank vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, und der AkdÄ, Stand: August 2010) sind insgesamt 2 618 Verdachtsberichte unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Sartanen erfasst. Davon beziehen sich 49 auf Schwangerschaft, Wochenbett und Perinatalzeit. Die in diesen Fällen am häufigsten genannten Reaktionen sind Frühgeburten, Oligohydramnion, fetale Wachstumsverzögerungen, Fehlgeburten sowie Störungen der Nierenfunktion.

Aus Sicht der AkdÄ ist die Häufung von Meldungen als Hinweis auf einen unzureichenden Informationsstand zu Sartanen in der Schwangerschaft zu werten. Denkbar ist auch, dass die Betreuung durch Ärzte verschiedener Fachrichtungen während der Schwangerschaft zu Problemen bei der Verordnung führt. Bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch, die eine anti-hypertensive Medikation benötigen, sollten vorzugsweise Arzneimittel verordnet werden, die auch während einer Schwangerschaft gefahrlos eingenommen werden können. Als Medikament der ersten Wahl zur Behandlung von Hypertonien während der Schwangerschaft gilt Methyldopa, wenn die Nebenwirkungen, in erster Linie die sehr häufige Sedierung, toleriert werden. Häufig angewendet wird auch Metoprolol. Als Mittel der zweiten Wahl kommt unter anderen Nifedipin infrage. Calciumantagonisten sollten jedoch im ersten Trimenon zurückhaltend verordnet werden. Allerdings beruht dies vor allem auf theoretischen Überlegungen (Calciumabhängigkeit von embryonalen Differenzierungsprozessen) und tierexperimentellen Daten, die sich beim Menschen bisher nicht bestätigen ließen (5). Frauen im gebärfähigen Alter, die einen ACE-Hemmer oder ein Sartan einnehmen, sollten über die Risiken bei einer Schwangerschaft und die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Umstellung der Medikation aufgeklärt werden. Ausführliche Informationen zur Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit finden Sie im Internet unter www.embryotox.de.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird oder über die Homepage der AkdÄ abrufbar ist. Es besteht auch die Möglichkeit, über www.akdae.de einen UAW-Verdachtsfall direkt online zu melden.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

 Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit4110

LITERATURVERZEICHNIS HEFT 41/2010, ZU:

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus Fehlern lernen“

Schwere Fetopathien durch Einnahme von Sartanen im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel

LITERATUR

1. Anlauf M: Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009; 203–35.
2. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM: Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005; 73: 123–30.
3. Schaefer C: Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003; 67: 591–4.
4. Hünseler C, Oberthür A, Hoppe B, Roth B: Sartane: Ein Risiko für Ungeborene. Dtsch Arztebl 2010; 107(8): A 324–6.
5. Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit (www.embryotox.de): Bluthochdruck (Hypertonie): www.embryotox.de/bluthochdruck.html. Stand: November 2009. Zuletzt geprüft: 2. August 2010.