



DDG ARBEITSGEMEINSCHAFT

Diabetes & Schwangerschaft

Stellungnahme der AG Diabetes und Schwangerschaft der DDG zur Anwendung von GLP-1 Analoga und GIP

Ungeplante „Ozempic-Babies“ als „Nebeneffekt“ von Adipositas therapie - Statement zu GLP-1 Analoga präkonzeptionell und in der Schwangerschaft

Glucagon-like Peptide-1 Analoga (GLP-1 RA) und das Glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP) gehören zu den Inkretinmimetika und gehören einer Klasse von neueren Antidiabetika an, die zunehmend nicht nur zur Behandlung von Typ-2-Diabetes, sondern auch zur Gewichtsreduktion bei Adipositas eingesetzt werden. Das trifft auch auf jungen adipösen Frauen im Reproduktionsalter zu. Durch die Gewichtsreduktion mit konsekutiver Verringerung der Insulinresistenz kann es zur ungeplanten Konzeption kommen, da sich die Fertilität verbessert. Bereits 5-10% Gewichtsabnahme kann zu einer Normalisierung der Ovulation führen. Eine rapide Verbesserung der Amenorrhoe wird bei einigen Frauen mit Adipositas auch nach bariatrischen Operationen beobachtet. Es ist anzunehmen, dass die Anzahl von Frauen mit ungeplanten oder geplanten Schwangerschaften, die mit dieser Wirkstoffgruppe behandelt wird, zunimmt.

Zudem wird diskutiert, ob durch Nebenwirkungen wie Erbrechen, Durchfall und verzögerte Magenentleerung die Wirkung der Pille abgeschwächt wird. Eine weitere Problematik ist der Rebound-Effekt nach Absetzen der GLP1 Agonisten. Es kann zur übermäßiger Gewichtszunahme in der Schwangerschaft kommen, was insbesondere bei adipösen Schwangeren die Komplikationsrate deutlich erhöht. Berichtet wurde auch, dass einzelne Frauen nach Eintritt der Schwangerschaft wegen dieses Effektes Ozempic nicht absetzen wollten.

GLP1 Agonisten werden auch gezielt als neue Option bei Infertilität eingesetzt: „Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists“ (Cena, 2020). Übergewicht, Adipositas und Insulinresistenz spielen eine wichtige Rolle im Pathogenesezyklus des polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS). Die übermäßige Androgenproduktion kann zur gesteigerten Bildung von Fettzellen und Sekretion von Cytokinen führen, die sich negativ auf den Glukosetransport in die Zellen aufwirken. Die steigende Insulinresistenz stimuliert wiederum die ovarielle Produktion von Androgenen. Bei Frauen mit PCOS wird in klinischen Studien bereits seit Jahren der Effekt von GLP-1 Agonisten untersucht. In einer Meta-Analyse von 7 RCT erwiesen sich diese als effektiver als Metformin in Bezug auf Gewichtsabnahme und Verbesserung der Insulinsensitivität (Ma, Medicine, 2021).

Wie wirkt sich die Einnahme von GLP1 Analoga bei Konzeption aus? Sollten diese nicht nur Frauen mit sicherer Kontrazeption verordnet werden?

In USA steigt die Zahl der Schwangerschaften mit perikonzeptioneller Einnahme (295/100000) (Cesta, 2023). Es gibt keine kontrollierten Studien, die die Anwendung von GLP-1 Analoga in der Schwangerschaft beim Menschen untersucht haben. Schwangere mit Kinderwunsch wurden in den Entwicklungsstudien für GLP-1 Analoga ausgeschlossen bzw. die Therapie bei Konzeption abgebrochen. In Tierstudien haben GLP-1 Analoga teratogenen Auswirkungen auf die fetale Skelettentwicklung und Ossifikation und schwere Wachstumsretardierung gezeigt, assoziiert mit der Reduktion des maternalen Gewichtes und Nahrungsaufnahme (Muller, 2023). Veränderungen der Magenentleerung und der Appetitkontrolle könnten zudem die Nährstoffversorgung des Fötus beeinflussen. Liraglutide (1 Fallbeschreibung) und Exenatide (Mausmodell) scheinen nicht die Plazentaschranke zu überwinden. In Tierstudien gingen GLP-1 Agonisten in die Muttermilch über und beeinflussten das kindliche Wachstum, humane Daten stehen nicht zur Verfügung.

Bis jetzt gab es nur wenige Beobachtungen aus Schwangerschaften. 2024 wurden gleich 2 Studien veröffentlicht, was auch die steigenden Fallzahlen und die zunehmende Bedeutung der Problematik verdeutlicht. Eine Case-Control-Study (Cesta, 2024) verglich die Rate von schweren kongenitalen Fehlbildungen (MCM) in Schwangerschaften von Typ 2 Diabetikerinnen, denen perikonzeptionell zusätzlich zu Metformin entweder Insulin oder OADs verordnet wurden. 6% (n=938) der Frauen nahmen GLP1 Analoga, die MCM-Rate war mit 8,3% nur wenig höher als bei Insulin (7,8%). Da die Rate an MCM insgesamt sehr hoch war, ist die Übertragbarkeit auf unsere Schwangeren mit Diabetes fraglich. Es gibt nur bei einer Subgruppe Angaben über den HbA1c bei Konzeption, er war am höchsten bei den Schwangeren, die unter Insulin oder DPP-4 und SGLT2 Inhibitoren schwanger wurden. Über den sonstigen Verlauf der Schwangerschaften wurde nichts berichtet.

Eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie wertete die Daten aus sechs Beratungszentren des European Network of Teratology Information Services (aus Deutschland, Israel, Italien, der Schweiz und dem Vereinigten Königreich). Da alle Fälle entweder von den Schwangeren oder den behandelnden ÄrztInnen gemeldet wurden, ist eine positive Selektion von Patientinnen nicht auszuschließen. Ausgewertet wurden insgesamt 168 Fälle mit Anwendung eines GLP-1 Analogons im ersten Trimester der Schwangerschaft: Liraglutid (n = 99), Semaglutid (n = 51), Dulaglutid (n = 11) und Exenatid (n = 7). Als Referenzkohorten dienten 156 schwangere Frauen mit Diabetes mellitus, die im ersten Trimester der Schwangerschaft mit mindestens einem Antidiabetikum behandelt wurden (außer GLP-1-RA) und 163 schwangere Frauen mit Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) oder Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ohne Typ 2 Diabetes. Letztere Kohorte ist wichtig, um das bei Adipositas per se erhöhte Risiko für MCM zu differenzieren vom potentiellen Einfluss der GLP-1 Analoga. Das Risiko für MCM war in allen 3 Gruppen vergleichbar: 2,6% bei GLP-1 Analoga, 2,3% bei T2DM und 3,9 % Übergewicht/Adipositas. Das galt auch für Lebendgeburten, Spontanaborte und intrauterinen Tod. Beide Studien weisen darauf hin, dass GLP-1 Analoga in vivo per se nicht teratogen sind, jedoch weisen beide methodische Probleme auf.

FAZIT: Frauen sollte bei Anwendung von GLP1 Analoga über den Einfluss auf die Fertilität informiert und eine sichere Kontrazeption empfohlen werden. Die Wirkung oraler

Kontrazeptiva könnte eingeschränkt sein. Nach den vorliegenden Studien scheint die Einnahme von GLP-1 nicht mit einem höheren Risiko für kongenitale Fehlbildungen assoziiert zu sein. Da die Datenlage jedoch begrenzt ist, wird angeraten sie bei Kinderwunsch 2 Monate von dem Versuch, schwanger zu werden, abzusetzen, bei Depot-Exenatid wegen der langen washout Phase 3 Monate vorher. Zu weiteren Risiken wie metabolische Erkrankungen oder Wachstumsstörungen bei den Kindern gibt es bisher keine Daten.

Als problematisch kann sich im Falle vom Einsatz im Rahmen der Reproduktionsmedizin zudem der Rebound-Effekt nach Absetzen erweisen. Novo Nordisk wurde von der FDA aufgefordert ein Register einzuführen über Schwangerschaften unter Ozempic und eine Schwangerschaftsstudie durchzuführen.

Fälle von Anwendung von GLP-1 Analoga bei Konzeption können an das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin gemeldet werden (www.embryotox.de), das aus den gemeldeten Beobachtungen Übersichten und Empfehlungen zusammenstellt.

Literatur bei der Autorin: Prof. Ute Schäfer- Graf, Board AG Diabetes und Schwangerschaft, DDG, ute.schaefer-graf@sjk.de

Literatur

Hellas Cena^{1,2}, Luca Chiovato^{3,4}, Rossella E Nappi^{5,6} · Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug; 105(8): e2695–e2709. Published online 2020 May 22. doi: 10.1210/clinem/dgaa285: 10.1210/clinem/dgaa285

Carolyn E. Cesta, PhD,¹ Ran Rotem, ScD,^{2,3} Brian T. Bateman, MD, MSc,⁴ Gabriel Chodick, PhD,³ Jacqueline M. Cohen, PhD,^{5,6} Kari Furu, PhD,^{5,6} Mika Gissler, PhD,^{7,8,9,10} Krista F. Huybrechts, PhD,¹¹ Lars J. Kjerpeseth, PhD,⁵ Maarit K. Leinonen, PhD,⁷ Laura Pazzagli, PhD,¹² Helga Zoega, PhD,^{13,14} Ellen W. Seely, MD,¹⁵ Elisabetta Patorno, MD, DrPH,¹¹ and Sonia Hernández-Díaz, MD, DrPH · Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. *JAMA Intern Med.* 2024, Feb; 184(2): 144–152.

Muller DRP, Stenvers DJ, Malekzadeh A, Holleman F, Painter RC and Siegelaar SE (2023) Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. *Front. Endocrinol.* 14:1215356. doi: 10.3389/fendo.2023.1215356

Kim Dao¹, Svetlana Shechtman², Corinna Weber-Schoendorfer³, Orna Diav-Citrin^{2,4}, Reem Hegla Murad², Maya Berlin⁵, Ariela Hazan⁵, Jonathan L Richardson⁶, Georgios Eleftheriou⁷, Valentin Rousson⁸, Leonore Diezi¹, David Haefliger¹, Ana Paula Simões-Wüst⁹, Marie-Claude Addor¹⁰, David Baud¹¹, Faiza Lamine^{12,13}, Alice Panchaud^{14,15}, Thierry Buclin¹, François R Girardin^{#1}, Ursula Winterfeld Use of GLP1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multicentre, observational, prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services
BMJ Open 2024 Apr 24;14(4):e083550.doi: 10.1136/bmjopen-2023-083550