



Falldiskussion:

Ungeplante Schwangerschaft unter Medikamenten zur Gewichtsreduktion

Laura ist eine charmante 24-jährige, frisch vermählte Biologiestudentin, die gynäkologisch-endokrinologisch von mir gynäkologisch betreut wird. Sie und ihr Mann wollten eine Familie gründen – mit einem kleinen Haken. Sie hatte während der COVID-19-Pandemie 13 Kilogramm zugenommen.



Dr. med. Susanna Weidlinger

Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Universitätsfrauenklinik Bern

Während der Pandemie hatten ihr Mann und sie sich in ihrer kleinen Berner Stadtwohnung verkrochen und ihre Gefühle hemmungslos ausgelebt. Sie assen, wenn sie glücklich waren, und noch mehr, wenn sie traurig waren. Sie assen, wenn sie sich einsam fühlten, und wieder, wenn sie sich um die Zukunft sorgten. Sie arbeiteten beide von zu Hause aus und verbrachten viele Stunden sitzend vor ihren Laptops. Ihr übliches CrossFit-Training im städtischen Fitnessstudio ersetzten sie durch gemütliche abendliche Spaziergänge. Als ich sie kennenlernte, lehnte Laura den Gedanken an eine Schwangerschaft kategorisch ab, solange sie nicht ihr Gewicht von vor der COVID-19-Pandemie erreicht hatte. Eine kalorienreduzierte und ausgewogene Ernährung und die Wiederaufnahme sportlicher Tätigkeit hätten jedoch seit 6 Monaten kein einziges Kilo purzeln lassen.

Game Changer GLP-1-RA

Der Plan einer Gewichtsreduktion vor Anstreben einer Schwangerschaft schien mir nach einer hormonellen Basisabklärung und Diagnose eines PCOS sowie einer peripheren Insulinresistenz bei einem BMI von 31 kg/m² als sehr vernünftig. Es erfolgte die Zuweisung an meine Kollegin Prof. Lia Bally, medizinische Endokrinologin und Ernährungsmedizinerin, mit der Bitte um Verschreibung eines *Glukagon-Like-Peptid-1-Rezeptoragonisten* (GLP-1-RA), den bekannten «Game Changer» in der Therapie von krankhaftem Übergewicht. Ursprünglich zur Therapie des Typ-2-Diabetes entwickelt, unterstützen sie nicht nur die endogene Insulinsekretion zur Blutzuckerkontrolle, sondern führen durch die Wirkung auf die Hunger- und Sättigungsregulation im Gehirn auch zu reduzierter Energie-

zufuhr und folglich zu Gewichtsverlust.

Zusammen mit Prof. Lia Bally entwarfen wir einen Plan, der die Einnahme von Semaglutid (Wegovy®) unterstützend zur Umsetzung einer Lebensstilmodifikation vorsah, bis sie ihr Zielgewicht erreicht hatte. Danach sollte die Therapie unter Intensivierung von Lebensstilmassnahmen ausgeschlichen werden, um **eine mindestens zweimonatige Einnahmepause von Semaglutid vor Absetzen Ihrer kombinierten oralen Kontrazeption (KOK) und einer eventuellen Empfängnis** zu gewährleisten.

Anmerkung 1: Die Anwendung von **KOK bei Adipositas Grad 1 ohne weitere Risikofaktoren** entspricht gemäss den aktuellen *WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (MEC)* und den *UK MEC der Kategorie 2*, das heisst, der **Nutzen überwiegt die Risiken**.

Anmerkung 2: Die **Fach- und Gebrauchsinformationen von GLP-1-RA** empfehlen Frauen im gebärfähigen Alter, während der Behandlung sicher zu verhüten, denn tierexperimentelle Studien fanden **Hinweise für Reproduktionstoxizität** (Zyklusauffälligkeiten, ein eingeschränktes kindliches Wachstum und ein erhöhtes Risiko für skelettale und viszerale Malformationen). Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von GLP-1-RA – v.a. die für die Gewichtsreduktion zugelassenen höheren Dosierungen – bei Schwangeren vor. Auch wenn die präklinischen Daten nur begrenzt auf Menschen übertragbar sind, sollten **GLP-1-RA während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden**. Unabhängig davon, ob eine direkte GLP-1-Rezeptor-vermittelte Embryo-/Fetotoxizität besteht, gibt es ausreichend Evidenz, dass eine negative Energiebilanz mit Gewichtsreduktion während der Schwangerschaft das Risiko für SGA (small for gestatio-

nal age)-Feten erhöht. Tritt unter GLP-1-RA-Therapie dennoch eine Schwangerschaft ein, müssen die Arzneimittel abgesetzt werden. Ein Rebound-Effekt mit exzessiver Gewichtszunahme während der Schwangerschaft sollte mittels professioneller Unterstützung (u.a. auch verhaltenspsychologische Ansätze) unbedingt vermieden werden.

Bei Kinderwunsch sollen die neueren GLP-1-RA (Semaglutid, Tirzepatid) aufgrund der langen Halbwertszeit **mindestens zwei Monate vor dem Versuch einer Konzeption abgesetzt** werden.

Positiver Schwangerschaftstest unter der Medikation

Etwa 12 Wochen nach Beginn der Behandlung hatte Laura 9 der 13 Kilogramm abgenommen. Doch am Wochenende erreichte mich eine beinahe panische E-Mail von ihr: Ihre Menstruation war ausgeblieben und der Schwangerschaftstest war positiv.

Patientin Laura: Wie konnte das passieren, obwohl sie die Antibabypille verlässlich genommen hatte? Und das obwohl sie, wenn sie wegen Übelkeit, die sie meist am ersten und zweiten Tag nach der einmal wöchentlichen Subkutaninjektion von Wegovy erbrechen liess, die Pilleneinnahme wiederholte (falls das Erbrechen, wie im Beipackzettel beschrieben innerhalb von 3–4 Stunden nach der Pilleneinnahme auftrat).

Ärztin Susanna Weidlinger: Ich antwortete ihr, dass es zuallererst (gemäss der aktuell gültigen AWMF-Leitlinie «Hormonelle Empfängnisverhütung» sowie den WHO-MEC) **keine Belege dafür gibt, dass die kontrazeptive Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva bei Frauen mit Übergewicht (BMI 25,0–29,9 kg/m²) und Adipositas Grad 1 (BMI 30,0–34,9 kg/m²) reduziert ist**.



Für **Adipositas Grad II** (BMI 35,0–39,9 kg/m²) und **III** (BMI ≥ 40 kg/m²) ist die **Datenlage widersprüchlich**. Möglicherweise besteht hier eine reduzierte Wirksamkeit bei Anwendung des kombinierten hormonellen Pflasters und höherem Körpergewicht. Bei **Adipositas Grad II und III sollten demnach IUS oder nicht-hormonelle Kontrazeptiva zum Einsatz kommen**.

Bei Laura besteht eine Adipositas Grad 1 und eine verringerte Wirkung ihrer KOK ist demnach nicht anzunehmen.

Mögliche Gründe für reduzierte Wirksamkeit der KOK

Allerdings gibt es zwei wissenschaftliche Gründe für die verringerte Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva während der Einnahme von GLP-1-RA:

- 1.) KOK werden durch CYP450-Enzyme metabolisiert. Da gängige GLP-1-RA wie Semaglutid (Wegovy®) nicht über diesen Weg verstoffwechselt werden, könnte man annehmen, dass es keine Wechselwirkung zwischen den beiden Medikamenten gibt. Dies ist jedoch nicht unbedingt der Fall. Subkutan verabreichte **GLP-1-RA verzögern die Magenentleerung** zumindest in der frühen Behandlungsphase, was **potenziell die Absorption oraler Kontrazeptiva beeinträchtigt**, von der aktuellen Datenlage aber nicht unterstützt wird. So wurde in einer Übersichtsarbeit von Maideen und Kollegen (1) festgestellt, dass die Absorption oraler Kontrazeptiva offenbar nicht signifikant beeinträchtigt wird, wenn sie zusammen mit den GLP-1-RA **Semaglutid (Wegovy®) oder Liraglutid (Saxenda®)** verabreicht werden, was wahrscheinlich das **Fehlen von Hinweisen der Hersteller** dieser beiden Diabetes- und Antiadipositas-Wirkstoffe zu **Verhütungs-Backup-Methoden** für die Verwendung zusammen mit oralen hormonellen Kontrazeptiva in den Packungsbeilagen erklärt. Die europäische Arzneimittelbehörde geht davon aus, dass für diese beiden Wirkstoffe in der Regel keine Dosisanpassung anderer oral verabreichter Medikamente erforderlich ist (nur bei sehr enger therapeutischer Breite).

Anders verhält sich das stärker wirksame **Tirzepatid (Mounjaro®)**, ein dualer GLP-1- und GIP (glukoseabhängiges insulinotropes Peptid)-Rezeptoragonist. Unter einer Einzeldosis Tirzepatid, wurde eine Verrin-

gerung der höchsten Plasmakonzentration (C_{max}) und der Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (AUC) sowie eine Verzögerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) oraler Kontrazeptiva festgestellt, heisst es in der europäischen Produktinformation. Eine aktuelle Übersichtsarbeit (2) bestätigt die Wechselwirkung zwischen Tirzepatid und oralen Kontrazeptiva.

Schwieriger zu beurteilen ist allerdings, ob diverse Diabetes- und Antiadipositas-Medikamente mit oralen Kontrazeptiva auch in einem klinisch relevanten Ausmass interagieren. So schreibt der Hersteller von Tirzepatid in der europäischen Packungsbeilage einerseits, dass nicht erwartet werde, dass eine Behandlung mit Tirzepatid einen klinisch bedeutsamen Einfluss auf oral verabreichte Arzneimittel wie KOK habe und dass nicht mit einer eingeschränkten kontrazeptiven Wirksamkeit gerechnet werden müsse. Eine Dosisanpassung gleichzeitig verabreichter oraler Kontrazeptiva sei dementsprechend nicht erforderlich. Andererseits weist er in seiner Packungsbeilage Patientinnen, die orale Verhütungsmittel verwenden, explizit darauf hin, **4 Wochen nach der Einführung des Produkts und nach jeder Dosiserhöhung eine nicht-orale Ersatz- oder Zusatzverhütung zu verwenden**, was bei den anderen auf dem Markt befindlichen GLP-1-RA wiederum nicht der Fall ist. Hintergrund ist, dass die verzögerte Magenentleerung wohl nur zu Beginn einer Therapie mit Tirzepatid eine grössere Rolle spielt. Es wird ein Tachyphylaxieeffekt (schnelle Form der Toleranzentwicklung gegenüber bestimmten Arzneistoffen) vermutet.

Die Frage nach einer potenziellen Wirkungsminderung/-verlust oraler Kontrazeptiva aufgrund einer verzögerten und somit gestörten Resorption bei gleichzeitiger Anwendung von GLP-1-RA ist somit nicht letztlich geklärt.

- 2.) Kein Medikament ist besonders wirksam, wenn es kurz nach der Einnahme erbrochen wird. Aufgrund der **verzögerten Magenentleerung durch GLP-1-RA** könnte es notwendig sein, **die in der Packungsbeilage oraler Kontrazeptiva empfohlene Zeitspanne für die wiederholte Pilleneinnahme**

me bei Erbrechen innerhalb von 3–4 Stunden nach der Einnahme zu verlängern.

Die drängendste Frage

Patientin Laura: Würde sie angesichts der anhaltenden Wirkung von Semaglutid eine gesunde Schwangerschaft erleben? Sie war massiv beunruhigt.

Ärztin Susanna Weidlinger: Die kurze Antwort lautet: wahrscheinlich ja. **Tierversuche** haben gezeigt, dass **GLP-1-RA das Risiko für fetalen Tod, Missbildungen und Wachstumsstörungen erhöhen**, doch ist dies ggf. **vielmehr auf das restriktive Essverhalten mit unzureichender schwangerschaftsspezifischer Nährstoffbedarfsdeckung als auf eine direkte Wirkung des Medikaments zurückzuführen**. Eine kürzlich durchgeführte bevölkerungsbezogene **Beobachtungs-Kohortenstudie** (3), bei der die Krankenakten von mehr als 50 000 Frauen mit Typ-2-Diabetes und ihren lebend geborenen Kindern bis zu einem Jahr nach der Geburt ausgewertet wurden, zeigte **keinen Anstieg kongenitaler Fehlbildungen bei Kindern, die perikonzeptionell und in der Frühschwangerschaft versehentlich GLP-1-RA und anderen nicht-insulinbasierten Antidiabetika ausgesetzt waren**, verglichen mit Kindern von an Diabetes mellitus-Typ-2-erkrankten Frauen, die während der Schwangerschaft mit Insulin behandelt wurden. Allerdings wurden in dieser Studie keine höher dosierten GLP-1-RA, wie sie in der medikamentösen Adipositas-therapie typischerweise verwendet werden, untersucht. Ebenso fehlen Daten zu SGA-Schwangerschaften. Obwohl die Ergebnisse beruhigend sind, ist selbstverständlich eine Bestätigung durch andere Studien erforderlich. Eine kontinuierliche Überwachung und Datensammlung der aktuell zunehmenden GLP1-Schwangerschaften und -Babies werden zukünftig genauere Informationen liefern.

Wir haben die Schwangerschaft dem STIS (Swiss Teratogen Information Service) gemeldet.

Laura hat zwischenzeitlich ihre «pumperlgunde» (österreichisch für «vollkommen gesund») Tochter Mara geboren. □

Dr. med. Susanna Weidlinger
E-Mail: susanna.weidlinger@insel.ch
Internet: www.meno-pause.ch

Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel: keine.



Referenzen:

1. Maideen NMP.: Pharmacologically relevant drug interactions of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists. J Anal Pharm Res. 2019;8(2):51-53. doi: 10.15406/japlr.2019.08.00311
2. Skelley JW, Swearingin K, York AL, Glover LH.: The impact of tirzepatide and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on oral hormonal contraception. J Am Pharm Assoc 2024;64(1):204-211.e4. doi: 10.1016/j.japh.2023.10.037. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37940101.
3. Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, Chodick G, et al.: Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. JAMA Intern Med. 2024; 1;184(2):144-152. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.6663. PMID: 38079178; PMCID: PMC10714281.