



**Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.**

Präsidentin
Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Jägerstraße 58-60 | 10117 Berlin
☎ +49 (0) 30 514 883 333

✉ stellungennahmen@dggg.de

Stellungnahme

**Ungeplante „Ozempic-Babys“ als „Nebeneffekt“
der Adipositasstherapie**

*Statement zu GLP-1 Analoga präkonzeptionell und in
der Schwangerschaft*

Juli 2024



Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Analoga sind eine Klasse von neueren Antidiabetika, die zunehmend nicht zur Behandlung von Typ-2-Diabetes, sondern zur Gewichtsreduktion bei Adipositas eingesetzt werden. Liraglutid, Semaglutid und Tirzepatid (GIP plus GLP-1 Analoga) wurden für die Behandlung von Adipositas zugelassen. GLP-1 wird im Darm freigesetzt. Das körpereigene GLP-1 hat eine kurze Halbwertszeit, erst in der langwirksamen „nachgebauten“ Variante hat es die Effekte, die zur Gewichtsreduktion beitragen können:

1. Appetitkontrolle: GLP-1 wirkt auf das zentrale Nervensystem, insbesondere auf das Sättigungszentrum im Hypothalamus, und reduziert den Appetit.
2. Verzögerte Magenentleerung: Durch die Verzögerung der Magenentleerung sorgt GLP-1 für ein längeres Sättigungsgefühl nach den Mahlzeiten.

Die Anwendung boomt bei jungen Frauen im Reproduktionsalter. 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. 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 GLP-1 Agonisten. Es kann zur übermäßigen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft kommen, was insbesondere bei adipösen Schwangeren die Komplikationsrate deutlich erhöht. Berichtet wurde auch, dass einzelne Frauen nach Eintritt der Schwangerschaft das Präparat wegen diesem Effekt nicht absetzen wollten.

GLP-1 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, J Clin Endocrinol Metab, 2020). 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 GLP-1 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 Analoga in die Muttermilch über und beeinflussten das kindliche Wachstum, humane Daten stehen nicht zur Verfügung.

Bis jetzt gab es nur Beobachtungen aus 76 Schwangerschaften. Eine aktuelle Case-Control-Study (Cesta, 2024) verglich nun erstmals 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 GLP-1 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.



**Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.**

Präsidentin
Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Jägerstraße 58-60 | 10117 Berlin
☎ +49 (0) 30 514 883 333

✉ stellungennahmen@dggg.de

Fazit

Frauen sollten bei Anwendung von GLP-1 Analoga über den Einfluss auf die Fertilität informiert werden. Zudem sollte ihnen eine sichere Kontrazeption empfohlen werden. Die Wirkung oraler Kontrazeptiva könnte eingeschränkt sein. Bei Kinderwunsch sollten wegen der fraglichen Teratogenität GLP-1 Analoga zwei Monate von dem Versuch, schwanger zu werden abgesetzt werden. Als problematisch wird 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 über Schwangerschaften unter Ozempic (Semaglutid) ein- und eine Schwangerschaftsstudie durchzuführen.

Korrespondierende Autorin

Prof. Ute Schäfer-Graf

Sektionssprecherin Diabetes/Adipositas und Schwangerschaft in der Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) in der DGGG e.V.

ute.schaefer-graf@sjk.de



Literatur

Hellas Cena, Luca Chiovato, and Rossella E Nappi. 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, Ran Rotem, Brian T. Bateman, Gabriel Chodick, Jacqueline M. Cohen, Kari Furu, Mika Gissler, Krista F. Huybrechts, Lars J. Kjerpeseth, Maarit K. Leinonen, Laura Pazzagli, Helga Zoega, Ellen W. Seely, Elisabetta Patorno, and Sonia Hernández-Díaz. 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

Ma R, Ding X, Wang Y, Deng Y, Sun A. The therapeutic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and metformin on polycystic ovary syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jun 11;100(23):e26295. doi: 10.1097/MD.00000000000026295. PMID: 34115034