Metoprolol

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 1-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol
Summenformel: $C_{15}H_{25}NO_3$
Molekulargewicht: 267.4 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Antihypertensivum aus der Gruppe der selektiven β1-Adrenorezeptorenblocker. Im Handel als Racemat.

Wirkungsweise

β1-Adrenorezeptorenblocker heben die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin an den β-Rezeptoren auf, woraus eine Verlangsamung der Erregungsleitung im AVKnoten sowie eine Verringerung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens resultieren. Metoprolol wirkt in niedriger Dosierung kardioselektiv, da die β1Rezeptoren vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind. Bei hoher Dosierung werden jedoch auch die β2-Rezeptoren, welche sich in den Bronchien und den Blutgefässen befinden, beeinflusst [1].

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik erfolgt enantioselektiv mit einem Metabolismus zu Gunsten der R-Enantiomere und Kumulierung der S-Enantiomere. Die S-Enantiomere haben eine etwa 500x stärkere Affinität zu den β1-Rezeptoren als die R-Enantiomere [2].

Nichtschwangere

Absorption: Metoprolol wird nach oraler Gabe im Magen-Darm-Trakt zu 95% aufgenommen. Durch den hohen First-Pass-Effekt sind aber nur ca. 50% der eingenommenen Dosis systemisch verfügbar. Die maximalen Blut- (Plasma-/Serum-) konzentrationen werden nach 1.5–2 Std. erreicht. Die Halbwertszeit beträgt 3.4 Std., kann aber bei CYP2D6 Poor Metabolizern auf 7-8 Std. ansteigen. *Distribution*: Das Verteilungsvolumen wird mit 4.2 l/kg angegeben. Die Proteinbindung ist gering (5-10%). *Metabolismus:* Erfolgt enantioselektiv hepatisch hauptsächlich über das CYP2D6 und als kleinere Fraktion über CYP3A4 sowie andere CYP-Enzyme zu O-Desmethylmetoproloinsäure (inaktiv) und zu α-Hydroxymetoprolol (schwach aktiv) [2,14]. *Elimination*: Metoprolol und seine Metaboliten werden zu etwa 95% renal eliminiert [3].

Schwangerschaft

Die orale Bioverfügbarkeit ist herabgesetzt, das Verteilungsvolumen und die Clearance sind erhöht [3]. Insbesondere im 2. und 3. Trimenon nimmt aufgrund der gesteigerten CYP2D6-Aktivität die Plasmakonzentration signifikant ab, was klinisch die Wirksamkeit reduziert und (u.U.) eine Dosisanpassung oder Umstellung der Therapie erfordert [2,4,5]. Ein Diabetes mellitus bzw. Gestationsdiabetes kann den Metabolismus verlangsamen (tmax von Metoprolol und der Metaboliten steigt an [2] (ev. ist deshalb initial an eine höhere Dosierung zu denken, insbesondere bei fortgeschrittener Dosierung; siehe auch Dosierung). Metoprolol passiert die plazentare Schranke in der Weise, dass ähnlich hohe Plasmaspiegel beim Feten wie bei der Mutter nachgewiesen werden [4,6]. Die transplazentare Verteilung erfolgt nicht enantioselektiv [2]. In den ersten Stunden nach der Geburt können beim Neugeborenen die Plasma-

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

konzentrationen von Metoprolol und seines OH-Metaboliten vermutlich aufgrund einer Umverteilung ansteigen; bereits bei 24 Lebensstunden entsprechen die Spiegel jedoch wieder mindestens denen im Nabelschnurblut bei Geburt [7,8].

Stillzeit

Metoprolol reichert sich in der Muttermilch an und findet sich dort in einer 2- bis 4fach höheren Konzentration als im mütterlichen Blut [4;9-11]. Die bisherigen wenigen Daten zur Blutkonzentration beim gestillten Neugeborenen zeigen sehr geringe Werte [6]; beim älteren gestillten Säugling liegen keine Werte vor.

Anwendung

Metoprolol gehört zu den Antihypertensiva der Wahl bei einer Hypertonie (HT) während der Schwangerschaft [12,13]. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose einer Schwangerschaftsassoziierten Hypertonie in der Schwangerschaft und dem Risiko einer sich entwickelnden Präeklampsie [14].

Definitionen hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft

- Schwangerschaftsassoziierte HT: BD systolisch >140 mm Hg und / oder diastolisch >90 mm Hg, in Abwesenheit einer Proteinurie (<0,3 g/l in 24 Std.) bei einer bis zur 20. SSW normotensiven Patientin (mind. 2 Messungen im Abstand von >6 Std.).
- Schwere schwangerschaftsassoziierte HT: BD systolisch >160 mm Hg und/oder diastolisch >110 mm Hg.

Differentialdiagnose zur Schwangerschaftsassoziierten Hypertonie

- Präeklampsie = arterielle HT plus Proteinurie (>0.3 g/l in 24 Std.).
- Chronisch arterielle HT = arterielle HT vor der Schwangerschaft oder Entwicklung in den ersten 20 Schwangerschaftswochen.

Eine HT zählt zu den Hauptursachen der mütterlichen und fetalen Morbidität und Mortalität in den Industrie- und Entwicklungsländern [15-17].

Dosierung

Zweimal täglich 50 bis 100 mg [15]; u.U. Dosisanpassung ab dem 2. Trimenon [2,4,5].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

Sie entsprechen denen einer β-Rezeptorenblockade.

Schwangerschaft

Ein Cochrane Review zeigt für die Gruppe der Betablocker ein ähnliches Sicherheitsprofil wie für Alpha-Methyldopa, wobei die Betablocker vermutlich stärker wirken als Methyldopa [12,18,19]. Allerdings ist nicht geklärt, ob sich eine antihypertensive Therapie bei milder bis moderater Hypertonie positiv auf das Outcome der Schwangerschaft auswirkt [18,19].

Embryo/Fetus

In einer Kohortenstudie mit 584 Neugeborenen, die intrauterin Betablockern exponiert waren, wurde kein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen gefunden nach einer Exposition im 1. Trimester (insgesamt 87'407 Schwangerschaften untersucht); eine Exposition mit Betablockern im 3. Trimenon/peripartal führte jedoch zu einem erhöhten Risiko für endokrine Störungen (insbesondere neonatale Hypogly-

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

kämie, Respiratory Distress Syndrom, Trinkschwäche und Ikterus) [20]. In einer Metaanalyse war die Anwendung von Betablockern im 1. Trimester mit erhöhten kardiovaskulären Anomalien (2-fach erhöht), Lippen-/Gaumenspalten und Neuralrohrdefekten (3-fach erhöht) assoziiert [21].
Im Gegensatz zu Atenolol, welches bei längerer Therapie eine intrauterine Wachstumsretardierung hervorrufen kann, die nicht im Zusammenhang mit den Folgen einer mütterlichen Hypertonie steht [22], ist ein solcher Effekt für Metoprolol nicht vorhanden oder weniger ausgeprägt [7,23].

Neugeborene

Beim Neugeborenen sind die Symptome einer β-Rezeptorenblockade wie Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie vorstellbar. In einer Kohortenstudie mit 2’292'116 Schwangeren und 10'585 Schwangeren, welche peripartal mit Betablockern (inkl. Metoprolol) behandelt wurden, betrug das Risiko für eine neonatale Hypoglykämie 4.3% (vs. 1.2% bei nicht-exponierten Neugeborenen) und das Risiko für eine neonatale Bradykardie 1.6% (vs. 0.5%) [24].

Stillzeit, gestillte Säuglinge

Es sind keine UAW bei gestillten Neugeborenen bekannt; aufgrund der sehr geringen Mengen im Blut des gestillten Neugeborenen sind sie auch nicht zu erwarten [3]. Wegen der hohen Metoprololkonzentration in der Muttermilch sind bei älteren gestillten Säuglingen, die Poor Metabolizer sind, jedoch höhere Blutkonzentrationen vorstellbar als bei gestillten Neugeborenen. Dazu sind bisher aber keine Daten erhoben worden. Das Trinkverhalten soll daher konsequent beobachtet werden, um etwaige UAW zu registrieren.

Kontraindikationen

Herzinsuffizienz und weitere Herzerkrankungen analog der Therapie der schwangerschaftsunabhängigen Hypertonie.

Interaktionen

Cave: Erhöhte Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Anwendung von CYP450 2D6 Inhibitoren.

Empfehlungen Fachgesellschaften

- **American Academy of Family Physicians (AAFP):** Mittel der Wahl bei chronischer Hypertonie in der Schwangerschaft sind Methyldopa, Labetalol und Nifedipin [25].
- **American Academy of Pediatrics (AAP)**: Klassifiziert Metoprolol als kompatibel mit dem Stillen [26].
- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** Substanzen der Wahl zur Therapie der Hypertension während der SS sind Methyldopa, Labetalol und Nifedipin. Bei Betablockern besteht das Risiko für eine fetale Wachstumsretardierung; keine konkreten Empfehlungen zum Stillen [27].
- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):** Empfiehlt in ihren Guidelines Metoprolol als erste Wahl bei den selektiven ß1Rezeptorenblocker, wenn Alpha-Methyldopa nicht eingesetzt werden kann [28].
- **OEGGG:** 1. Wahl Alpha-Methyldopa. Falls Betablocker notwendig: 1. Wahl Metoprolol; weist auf ein erhöhtes Risiko für fetale Wachstumsretardierung hin.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG):** Empfiehlt kein spezifisches Präparat, sondern den Einsatz von Medikamenten, welche dem Geburtshelfer geläufig sind [29,30]. Wirkstoffe der 1. Wahl sind Labetalol, alternativ Methyldopa oder Nifedipin. Metoprolol wird während der Stillzeit als sicher eingestuft [29].
- **Schweizerische Hypertonie Gesellschaft (SHG):** Nennt Betablocker als mögliche Therapieoption in der SS [31].

Fachorganisation

- **National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI):** Gibt keine Empfehlung eines Stoffes für die chronische HT. Für die akute HT in Zusammenhang mit einer Präeklampsie werden Hydralazin, Labetalol und Nifedipin empfohlen [15].

Keine Guidelines verfügbar: CFPC, CNGOF, SOCG, SGGG;
ENTIS, European Teratology Center, Motherisk Program Toronto, Reprotox®

Empfehlung der SAPP

Metoprolol gehört nach Alpha-Methyldopa zu den Antihypertensiva der Wahl während der Schwangerschaft. Wegen des Risikos für fetale Anomalien bei Exposition im ersten Trimenon soll Metoprolol Schwangeren mit stark erhöhter Hypertonie vorbehalten bleiben (Grenzwert nicht bekannt). Aufgrund des erhöhten Risikos für endokrine Störungen (u.a. neonatale Hypoglykämie) und Bradykardie nach Exposition im 3. Trimenon soll das Neugeborene überwacht werden und ein Glukose-Monitoring durchgeführt werden.

Die Datenlage für Metoprolol während der Stillzeit ist schwach; sie zeigen sehr niedrige kindliche Plasmakonzentrationen beim gestillten Neugeborenen.

Literatur

Cochrane Database Reviews

[12] Magee L, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD002863.

[18] Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2014;(2): CD002252.

[19] Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013 (7): CD001449.

Metaanalysen

[13] Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;88:15–26.

[21] Yakoob MY1, Bateman BT, Ho E, Hernandez-Diaz S, Franklin JM, Goodman JE, Hoban RA. The risk of congenital malformations associated with exposure to beta-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. Hypertension 2013; 62: 375–81.

Kohortenstudien

[24] Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Maeda A, Fischer MA, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF. Late Pregnancy β Blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. Pediatrics 2016;138: e20160731.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Prospektive Beobachtungsstudien
[14] Barton JR et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. Am J Obstet Gynecol 2001;184:979-83.
[20] Davis RL, Eastman D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Dublin S, Platt R. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20:138-45.
[23] Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Sawada M, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Yoshimatsu J, Ikeda T. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. Circ J 2016;80:2221-6.

Fallstudie
[5] Haas DM, D'Alton M. Pharmacogenetics and other reasons why drugs can fail in pregnancy: higher dose or different drug? Obstet Gynecol 2012120:1176-9.

Pharmakokinetik
[2] Antunes N de J, Cavalli RC, Marques MP, Moisés EC, Lanchote VL. Influence of gestational diabetes on the stereoselective pharmacokinetics and placental distribution of metoprolol and its metabolites in parturients. Br J Clin Pharmacol 2015;79:605-16.
[4] Ryu RJ, Eyal S, Easterling TR, Caritis SN, Venkataraman R, Hankins G, Rytting E, Thummel K, Kelly EJ, Risler L, Phillips B, Honaker MT, Shen DD, Hebert MF. Pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy and lactation. J Clin Pharmacol 2016;56:581-9.
[6] Lindeberg S, Sandstrom B, Lundborg P, Regardh CG. Disposition of the adrenergic blocker metoprolol in the late–pregnant woman, the amniotic fluid, the cord blood and the neonate. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1984;118:61–4.
[7] Lindeberg S, Lundborg P, Regardh CG, Sandström B. Disposition of the adrenergic blocker metoprolol and its OH-metoprolol in maternal plasma, amniotic fluid and capillary blood of the neonate. Eur J Clin Pharmacol 1987;33:363-8.
[8] Lundborg P, Agren G, Ervik M, Lindeberg S, Sandstrom B. Disposition of metoprolol in the newborn. Br J Clin Pharmacol 1981;12:598-600.
[9] Kulas J, Lunell NO, Rosing U, Steen B, Rane A. Atenolol and metoprolol. A comparison of their excretion into human breast milk. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1984;118:65–9.
[10] Liedholm H, Melander A, Bitzén PO, Helm G, Lönnerholm G, Mattiasson I, Nilsson B, Wåhlin-Boll E. Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. Eur J Pharmacol 1981;20:229-31.
[11] Sandström B, Regårdh CG. Metoprolol excretion into breast milk. Br J Clin Pharmacol 1980;9:518-9.

Reviews
[1] Vonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. Curr Med Res Opin 2010;26:615-29.
[17] Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. Obstet Gynecol 2000;96:849-6.
[22] Tabacova S, Kimmel CA, Wall K, Hansen D. Atenolol developmental toxicity: animal-to-human comparisons. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003;67:181-92.

Fachbuch
[3] Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2018.

Empfehlungen
[15] NHLBI: The National High Blood Pressure Education program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:181–92.
http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/archives/hbp_preg/
[25] AAFP: Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. Am Fam Physician 2016, 93:121-9.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[26] AAP: American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001;108:776–89.
http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/84/5/924
[27] ACOG: Hypertension in pregnancy 2017.
https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy
[28] DGGG: Kuse-Föhl S., Klockenbusch W., Rath W., Schauf B., Schlembach D., Stepan H., Walther T. S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen aktueller Stand: 12/2013, AWMF online. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-verlaengert.pdf
[29] RCOG, NICE: Clinical Guidline. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management, nice.org.uk/guidance/cg107, 2010 (revised 2012)
[30] RCOG: The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploadedfiles/GT10a ManagementPreeclampsia2006.pdf
[31] SHG: Schweizerische Hypertonie Gesellschaft. Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft - woran muss ich denken? Juni 2017.
http://www.swisshypertension.ch/DOCS_PUBLIC/Frage13_D.pdf

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
http://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum
16.1.2018 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): OL, UM, BL

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.