Nifedipin

Charakterisierung

IUPAC (englisch): dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate
Summenformel: $C_{17}H_{18}N_2O_6$
Molekulargewicht: 346.3 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ

Wirkungsweise

Der 1975 eingeführte Kalziumantagonist Nifedipin blockiert hauptsächlich den Influx und fördert den Efflux von Kalziumionen durch die Zellmembran. Die daraus resultierende Abnahme von intrazellulärem freiem Kalzium führt zur Hemmung der Phosphorylierung des Enzyms Myosinkinase und letztlich zu einer Hemmung der Kontraktilität. Diese Wirkungen kommen in den Herzmuskelzellen, den glatten Muskelzellen der Koronararterien und der peripheren Widerstandsgefässe sowie bei höheren Dosen in den Zellen des Reizbildungs- und Reizleitungssystems zum Tragen. Aufgrund dieser Angriffsstellen wirkt Nifedipin antihypertensiv und antianginös. Derselbe Wirkungsmechanismus findet sich aber auch in den glatten Muskelzellen des Uterus, weshalb Nifedipin in der Schwangerschaft ein effizientes Tokolytikum ist und auch als solches verwendet wird. Als Antihypertensivum ist es in der Schwangerschaft eine Alternative zu den Mitteln der 1. Wahl [1].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Nifedipin wird oral rasch und fast vollständig absorbiert. Nifedipin unterliegt einem First-pass-Effekt in der Leber, so dass die systemische Verfügbarkeit von oral verabreichtem Nifedipin bei 50–70% liegt. *Verteilung:* Die Proteinbindung beträgt 95%. *Metabolismus*: Nifedipin wird hauptsächlich über CYP3A Isoenzyme (3A4 und 3A5) v.a. in der Leber und im Dünndarm, sowie möglicherweise auch über mikrobielle Darmenzyme metabolisiert [2;3Choi]. Der genetische Polymorphismus von CYP3A Enzymen sowie Interaktionen mit gewissen Medikamenten und Nahrungsmitteln (Grapefruit) können u.U. die Kinetik von Nifedipin beeinflussen (siehe auch Interaktionen) [2;3]. *Elimination:* renal; weniger als 0.1% unverändert. Die Eliminationshalbwertszeit von Nifedipin in nicht retardierten Präparaten liegt bei etwa 2-3 Stunden, bei retardierten Präparaten ist sie um ein Vielfaches höher (bis 40 Stunden) [2].

Schwangerschaft

In Kinetikuntersuchungen bei Schwangeren zeigt sich eine kürzere Eliminationshalbwertszeit als bei Nichtschwangeren [4;5]. Dies führt in Abhängigkeit der gewählten galenischen Präparate und möglicherweise der genetischen Besonderheiten (Polymorphismus, Interaktionen) zu sehr unterschiedlichen Pharmakokinetikdaten (6,7). Daran ist zu denken, wenn Schwangere bei der Tokolyse eine ungenügende Wirksamkeit zeigen; ev. tragen sie die CYP3A4,5 Allelvarianten mit einer schnellen Metabolisierung [4,5]. Aus einer Untersuchung am USZ haben wir bei Schwangeren mit einer oralen Nifedipin-Tokolyse (ohne Kenntnis der Allelsituation) folgende Daten eruiert: Initial wird nach 40 mg Nifedipin bei 1 Std. ein maximaler Blutspiegel von 97.5 µg/l gemessen. Unter einer Erhaltungsdosis mit 60 mg/Tag Nifedipin slow release bzw. 90 mg/Tag Nifedipin Gastrointestinales System (GITS) liegen mütterliche und fetale Blutspiegel <100 µg/l; im fetalen Blut betragen sie 77% der mütterlichen.

© 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.

Die Halbwertszeit wird im mütterlichen Blut mit 17.4 Std. und im fetalen Blut mit 20.4 Std. angegeben [6,7].

Anwendung

Als Tokolytikum

Weltweit ist nur die Indikation mit den Wirkungen am Herzen / an den Gefässen registriert, die Tokolyse mit Nifedipin wird im sogenannten „**off-label use“** durchgeführt. Trotz dieses Umstandes wird Nifedipin in den Empfehlungen der geburtshilflich/gynäkologischen Fachgesellschaften in Europa und den USA zur Tokolyse aufgeführt.

Es existieren mehrere randomisierte Untersuchungen zur Therapie vorzeitiger Wehen mit Nifedipin vs. anderen Tokolytika (v.a. Ritodrin). In einer Metaanalyse, die 38 solche Studien umfasst, wurden Kalziumantagonisten (in 35 Nifedipin) im Vergleich zu Betasympathomimetika bezogen auf die Verlängerung der Schwangerschaft, schwerwiegende neonatale Morbidität und mütterliche unerwünschte Wirkungen günstiger eingestuft; im Vergleich zu Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten scheinen sie mehr unerwünschte mütterliche Wirkungen zu haben [8]. . Eine Metaanalyse von 2011 kommt zum Schluss, dass Nifedipin effektiver ist als Betasympathomimetika und als Magnesiumsulfat [9. Untersuchungen zur tokolytischen Wirksamkeit von Nifedipin vs. Placebo fehlen und werden allein aufgrund der nicht gegebenen ethischen Grundlage kaum je durchgeführt werden. Es gibt keine Evidenz für den Nutzen einer tokolytischen Behandlung über d 48 Std.; [10,11]). Nifedipin kann prophylaktisch auch bei Frauen mit erhöhtem Frühgeburts-Risiko eingesetzt werden [12i].

Als Antihypertensivum

Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft: Nifedipin ist sowohl bei moderater als auch bei schwerer Hypertonie eine Alternative zu den first-line Therapeutika Labetalol und Methyldopa [13].

Postpartale Hypertonie: Die potentiell gefährliche postpartale Hypertonie kann mit einem Hypertensivum der ärztlichen Wahl (inkl. Nifedipin) behandelt werden [14]. Bisher existieren noch keine evidenzbasierten Empfehlungen.

Hypertonie im weiteren Verlauf nach der Geburt (Stillzeit): Es gibt keine kontrollierten Untersuchungen; einzig eine Kinetikuntersuchung existiert, bei der die Konzentrationen in der Muttermilch im Rahmen derjenigen im mütterlichen Blut liegen [15].

Dosierung

Tokolyse

Ein von Papatsonis et al. 1997 propagiertes Dosierungsschema legt innerhalb der ersten Stunde 40 mg Nifedipin als Kaukapseln vor und im Anschluss daran eine Erhaltungsdosis von bis max. 160 mg /Tag Nifedipin slow release (CH: Adalat® retard) [16]. In zwei Studien wurden unerwünschte Nebenwirkungen vorwiegend in der Aufsättigungsphase beobachtet [6,7]. In denselben Studien zeigte eine Erhaltungsdosis mit dem langwirksamen Präparat (Nifedipin GITS, CH: Adalat® CR) in einer Dosis von 90 mg/Tag (alle 12 Stunden einmal 30 mg bwz. 60 mg im Wechsel) eine sehr gute Verträglichkeit und eine gute tokolytische Wirksamkeit [6,7]. Das aktuelle Behandlungsschema am USZ berücksichtigt diese Ergebnisse: Beginn mit einer Ladedosis von Nifedipin (Nifedipin ratiopharm®) Weichkps. 10mg, 1x1 unzerkaut kombiniert mit Nifedipin (Nifedipin-Mepha® 20 retard Tabl.) Retardtabl. 20mg, 1x1; 60 Min.

© 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.

danach Gabe der Erhaltungsdosis von zunächst Nifedipin (Adalat® CR 60) Retardtabl. 60mg, 1x1 [17].

Antihypertension

Max. 80 mg/Tag [2;13]

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei der Tokolyse

Schwangere

Sie entsprechen den antihypertensiven Wirkungen. Nifedipin verringert den mittleren arteriellen Blutdruck durch eine Relaxation glatter Muskeln von Arteriolen, was mit einem Anstieg der Herzfrequenz einhergehen kann. Eine Blutdrucksenkung ist dosisabhängig v.a. in der Aufsättigungsphase zu beobachten und kaum unter Erhaltungstherapie mit Langzeitpräparaten (Nifedipin GITS) [6,7]. Zudem sind sie bei normotensiven Schwangeren grundsätzlich geringer als bei hypertensiven Schwangeren und in jedem Fall weitaus weniger schwer als die Nebenwirkungen unter Betasympathomimetika [18]. Nifedipin kann als peripherer Vasodilatator zudem dosisabhängig Übelkeit, Flush, Kopfschmerz und Palpitationen verursachen.

Fetus

Bisherige Publikationen haben keinen Hinweis auf einen teratogenen Effekt von Nifedipin ergeben [9,19,20]. Blutfluss-Messungen beim Menschen zeigen keine Vasokonstriktion der fetalen / plazentaren Einheit [21,22]: Nach einer Dosis von 20 mg Nifedipin, die innerhalb 1 Stunde bei Frauen kurz vor einem Kaiserschnitt verabreicht wurde, konnte ein Absinken der Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria uterina festgestellt werden; keine Veränderungen wurden hingegen in der Arteria arcuata, in der Arteria umbilicalis und in der fetalen Arteria thoracica verzeichnet. Blutgasanalysen des Nabelschnurblutes ergaben keinen Hinweis auf eine Azidose oder eine Hypoxie [22]. Unter bzw. nach mütterlichen Dosen von 60 mg/Tag (Nifedipin slow relase) bzw. 90 mg/Tag (Nifedipin GITS) zur Tokolyse (>48 Std.) wurden beim Feten oder Neugeborenen keine unerwünschten Wirkungen festgestellt [7].

Kontraindikationen

Linksventrikuläre Dysfunktion, koronare Herzerkrankung oder kongestive Herzfehler sowie Hypotonie.

Interaktionen

- Inhibitoren des CYP3A4 bewirken erhöhte Nifedipinplasmakonzentrationen (z.B. Makrolidantibiotika, Cimetidin) [2].
- Induktoren des CYP3A4 bewirken erniedrigte Nifedipinplasmakonzentrationen [2].
- Cave Kombination von Nifedipin mit Ritodrin, Magnesiumsulfat i.v., anderen Antihypertensiva: Synergistische Relaxation der glatten Muskulatur mit Atemlähmung; synergistische Blutdrucksenkung (maternale Hypotonie mit mütterlicher und fetaler Letalität) [2;23-25].
- Cave Grapefruitsaft: erhöht die Bioverfügbarkeit von Nifedipin durch Hemmung des First-pass Metabolismus.

Empfehlungen

Tokolyse

Fachgesellschaften

- **American Academy of Family Physicians (AAFP):** Gibt eine Liste der erhältlichen Tokolytika und nennt dabei ohne Einschränkungen auch Nifedipin [26].

© 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.

- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** Kalziumkanalblocker zählen mit Betamimetika und NSAR zu den Tokolytika der 1. Wahl für eine Tokolyse von 48 Stunden [27].
- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):** Empfehlung zurzeit in Überarbeitung [28].
- **Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG):** Zählt Nifedipin zu den Tokolytika mit guter Datenlage und gibt ein Dosierungsschema an (im Einklang mit demjenigen des USZ, siehe Dosierung) [29].

Fachorganisationen

- **National Institute for Health Care Excellence, UK (NICE): "**Offer nifedipine for tocolysis to women between 26+0 and 33+6 weeks of pregnancy who have intact membranes and are in suspected or diagnosed preterm labour" [30].
- **World Health Organization (WHO):** Empfiehlt Nifedipin als Tokolytikum der 1. Wahl [31].

Hypertensive Erkrankungen

- **National Institute for Health Care Excellence (NICE):** Nifedipin ist eine Alternative zu den first-line Therapeutika Labetalol und Methyldopa [13].

Empfehlung der SAPP
In der Schwangerschaft als Tokolytikum der ersten Wahl im „off label use" bei kardial gesunden Schwangeren. Als Blutdruckmittel in der Schwangerschaft eine Alternative zu Labetalol und Methyldopa; postpartal und langzeitig in der Stillzeit liegen keine oder nur sehr wenig Erfahrungen vor.

Literatur

Cochrane Database Reviews
[8] Flenady, V, Wojcieszek, AM, Papatsonis DN, Stock OM , Murray L, Jardine LA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. Cochrane Database Syst Rev 2014;(6):CD002255.
[10] Naik Gaunekar N, Raman P, Bain E, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2013;(10):CD004071.
[14] Magee L, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2013;(4):CD004351.

Metaanalysen
[9] Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2011;204:134.e1-20.
[11] Ding MX, Luo X, Zhang XM, Bai B, Sun JX, Qi HB. Progesterone and nifedipine for maintenance tocolysis after arrested preterm labor: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. Taiwan J Obstet Gynecol 2016;55:399-404.

Randomisierte Studien
[12] Danti L, Zonca M, Barbetti L, Lojacono A, Marini S, Cappello N, Bianchi U, Benedetto C. Prophylactic oral nifedipine to reduce preterm delivery: a randomized controlled trial in women at high risk. Acta Obstet Gynecol Scand 2014;93:802-8.
[16] Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. Obstet Gynecol 1997;90:230-4.

© 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.

[18] Ferguson JE 2nd, Dyson DC, Holbrook RH Jr, Schutz T, Stevenson DK. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. Am J Obstet Gynecol 1989;161:788-95.

Klinische Studien
[21] Guclu S, Saygili U, Dogan E, Demir N, Baschat AA.The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;2:761-5.
[22] Pirhonen JP, Erkkola RU, Ekblad UU, Nyman L. Single dose of nifedipine in normotensive pregnancy: nifedipine concentrations, hemodynamic responses, and uterine and fetal flow velocity waveforms. Obstet Gynecol 1990;76:807-11.

Fallberichte
[23] Verhaert D, van Acker R. Acute myocardial infarctation during pregnancy. Acta Cardiol 2004;59:331-9.
[24] Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, Erwich JJHM. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. Br J Obstet Gynaecol 2004;111:1-2.
[25] Oei SG, Oei SK, Brölmann HAM. Myocardial infarctation during nifedipine therapy for preterm labor. N Engl J Med 1999;340:154-5.

Pharmakokinetik
[4] ter Laak MA, Roos C, Touw DJ, van Hattum PR, Kwee A, Lotgering FK, Mol BW, van Pampus MG, Porath MM, Spaanderman ME, van der Post JA, Papatsonis DN, van 't Veer NE. Pharmacokinetics of nifedipine slow-release during sustained tocolysis. Int J Clin Pharmacol Ther 2015;53:84-91.
[5] Haas DM, Quinney SK, Clay JM, Renbarger JL, Hebert MF, Clark S, Umans JG, Caritis SN; Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. Nifedipine pharmacokinetics are influenced by CYP3A5 genotype when used as a preterm labor tocolytic. Am J Perinatol. 2013;30:275-81.
[6] Juon A-M, Kühn-Velten WN, Burkhardt T, Krähenmann F, Zimmermann R, von Mandach U. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) as an alternative to slow-release for tocolysis – tolerance and pharmacokinetic profile. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;140:27-32.
[7] Silberschmidt A-L, Kühn-Velten WN, Juon A-M, Zimmermann R, von Mandach U. Nifedipine concentration in maternal and umbilical cord blood after nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) for tocolysis. BJOG 2008;115:480-5.
[15] Manninen AK1, Juhakoski A.Nifedipine concentrations in maternal and umbilical serum, amniotic fluid, breast milk and urine of mothers and offspring. Int J Clin Pharmacol Res 1991;11:231-6.

Reviews
[1] Economy KE, Abuhamad AZ. Calcium channel blockers as tocolytics. Semin Perinatol 2001;25:264-71.
[3] Choi MS, Yu JS, Yoo HH, Kim DH. The role of gut microbiota in the pharmacokinetics of antihypertensive drugs. Pharmacol Res 2018;130:164-71.
[20] Ray D, Dyson D. Calcium channel blockers. Clin Obstet Gynecol 1995;38:713-21.

Fachbücher
[17] Zimmermann R et al. Handbuch der Geburtshilfe 2018, im Druck
[19] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 11th ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 2017.

Fachinformationen
[2] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch

Empfehlungen
[13] NICE: Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE guidelines CG107 (published August 2010).
[26] AAFP: Preterm Labor. American Academy of Family Physicians 1999. http://www.aafp.org/afp/990201ap/593.html?ref=Yapma.net
[27] ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. Obstet Gynecol. 2012;119:1308-17.

© 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.

[28] DGGG: Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. https://www.dggg.de/fileadmin/documents/leitlinien/archiviert/federfuehrend/015025_Medikamentoese Wehenhemmung_bei_drohender_Fruehgeburt/015025_2010.pdf (abgelaufen; wird derzeit überarbeitet!)
[29] SGGG: Expertenbrief No. 41. Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/41_Tokolyse_2013.pdf
[30] NICE: Preterm labour and birth
NICE guideline [NG25] Published date: November 2015 https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#maternal-corticosteroids
http://www.nice.org.uk/guidance/CG107/chapter/1-Guidance#/#management-of-pregnancy-with-chronic-hypertension.
[31] WHO: Recommendation 2.0 – Tocolysis for inhibiting preterm labour and improving newborn outcomes
http://search.optimizemnh.org/recommendation-2-0-tocolysis-inhibiting-preterm-labour-improving-newborn-outcomes/

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
13.08.2018 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): UM, APS

© 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.