Metformin

Charakterisierung (freies Metformin)

IUPAC (englisch): 3-(diaminomethylidene)-1,1-dimethylguanidine
Summenformel: $C_4H_{11}N_5$
Molekulargewicht: 165.5 g/mol (als HCl)
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Orales Antidiabetikum vom Guanidintyp, sogenanntes Biguanid

Wirkungsweise

Metformin verringert die hepatische Glukoseproduktion. Nüchternblutzucker und Insulinspiegel werden gesenkt und dadurch wird die Insulinresistenz vermindert. Es erfolgt kein stimulierender Effekt auf die Insulinsekretion und somit bei alleiniger Anwendung auch keine Hypoglykämie [1].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Die Bioverfügbarkeit beträgt 40-60% bei Dosen zwischen 0.5 und 1 g und nimmt mit steigenden Dosen ab [2,3]. *Distribution/Metabolismus:* Das Verteilungsvolumen ist nicht bekannt. Metformin ist nicht proteingebunden und unterliegt keinem Metabolismus. *Elimination*: Die Ausscheidung erfolgt unverändert hauptsächlich renal; in den Faeces detektierbare Konzentrationen werden als intestinal nicht resorbierte Mengen interpretiert [2]. Die renale Clearance von Metformin korreliert mit derjenigen von Kreatinin. Sie übersteigt die glomeruläre Filtrationsrate und spiegelt damit die aktive tubuläre Sekretion wieder. Metformin ist Substrat des renalen „organic cation transportes 2“ (OCT2), der einem „single nucleotide polymorphism“ unterliegt und je nach Genotyp und Herkunft mit einer OCT2 Aktivitätssteigerung oder –senkung verbunden ist [4].

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft nehmen die renale Clearance und die aktive Sekretion von Metformin zu. Ob eine Aktivitätssteigerung des OCT2 durch die in der Schwangerschaft vermehrt gebildeten Sexualsteroide ursächlich daran beteiligt ist, ist bisher nicht gezeigt. Am höchsten sind die Werte der renalen Clearance und der tubulären Sekretionsclearance in der Mitte der Schwangerschaft (22-26 SSW: Zunahme um knapp 50% bzw. 45% gegenüber Nichtschwangeren). Die renale Clearance korreliert besser mit der tubulären Sekretionsclearance (r=0.97) als mit der Kreatininclearance [5]. Die Halbwertzeit ist in der Mitte der Schwangerschaft erhöht (4.3 Std. vs. 3.8 Std. bei Nichtschwangeren) (Daten stammen aus einer Kinetikstudie bei weissen Schwangeren verschiedener Herkunft mit Diabetes, Gestationsdiabetes und Polyzystischem Ovarialsyndrom) –> Dosisanpassung [5].
Metformin gelangt als kleines Molekül rasch in den **fetalen** Blutkreislauf: Es ist mit kindlichen Spiegeln zu rechnen, die denen im mütterlichen Blut entsprechen (90-1000 ng/ml) [5,6]. Erfolgt die letzte mütterliche Dosis <10 Std. vor der Entbindung, sind im venösen/arteriellen Nabelschnurblut bei der Entbindung Konzentrationen detektierbar [5].

Stillzeit

In der Muttermilch liegen die Konzentrationen unter Gleichgewichtsbedingungen bei einer Dosierung von 1x1500 mg täglich im Bereich von 200 ng/ml [5,7,8]. Bei einem

© 2015 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.

Trinkvolumen von 1 l pro Tag ergibt dies eine kindliche Dosis von 0.2 mg täglich. Ausführliche Kinetikdaten zur Muttermilch liegen nicht vor.

Anwendung
Metformin wird eingesetzt (als Monotherapie) zur oralen Behandlung des Typ 2 Diabetes. Anwendung präkonzeptionell (Behandlung des polycystischen Ovarsyndroms) [9], in der Schwangerschaft (Diabetes Typ 2, Gestationsdiabetes) bzw. Stillzeit im off-label use möglich unter den genannten Vorbehalten (siehe UAW, Empfehlungen). Es gibt bei der Therapie des Gestationsdiabetes noch keinerlei Expertenkonsens. Die Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu Insulin sprechen aber in vielen Untersuchungen für Metformin (siehe unten).
Screening Gestationsdiabetes
Empfehlungen der SGED 2009, basierend auf den Ergebnissen der HAPO Studie [10,11]:
Nüchternblutzucker (Plasma): Pathologisch ≥5.1 mmol/l
Blutzucker (Plasma) 1 Stunde nach 75 g Glukose: Pathologisch ≥10.0 mmol/l
Blutzucker (Plasma) 2 Stunden nach 75 g Glukose: Pathologisch ≥8.5 mmol/l

Dosierung
Initialdosis oral 0.5-1 g/Tag; Steigerung auf max. 2.0 g/Tag, verteilt auf 3 Einzeldosen jeweils vor den Mahlzeiten. Anpassung nach oben im 2., ev. im 3. Trimenon.
Im Falle einer Behandlung des Gestationsdiabetes gelten heute folgende **Zielblutzuckerwerte** (Plasma, gerundete Werte; Empfehlungen der SGED 2009 [11].
Präprandial/Nüchtern: ≤5.3 mmol/l
1 Std. postprandial*: ≤8.0 mmol/l
2 Std. postprandial*: ≤7.0 mmol/l
*Zeit nach Ende der Mahlzeit

Wirksamkeit und Sicherheit bei Gestationsdiabetes
- Präventiv: Bei adipösen zu Studienbeginn noch nicht-diabetischen Schwangeren, scheint Metformin keine Vorteile zu bringen gegenüber Placebo [12].
- Therapeutisch: In kontrollierten Untersuchungen zur Gestationsdiabetesbehandlung mit Metformin vs. Insulin scheint Metformin bzgl. Sicherheit und Wirksamkeit (Glukoseblutspiegel, Schwangerschaftverlauf (z.B. Abortrate) und -ausgang sowie Verträglichkeit nicht hinter Insulin zu stehen [13-19]. In allen Studien kommt zum Ausdruck, dass ein Teil der Patientinnen nicht ohne zusätzliches Insulin auskommt. Folgende Befunde aus RCT's sprechen jedoch für eine überlegene Wirksamkeit von Metformin, weshalb die Therapie auch als wirksam und kostengünstig beurteilt wird [15-19]:
  -Bei der Schwangeren erfolgt unter Metformin eine geringere Gewichtszunahme bzw. postpartal ein rascherer bzw. grösserer Gewichtsverlust als unter Insulin [13,15].
  -Beim Neugeborenen kommt es weniger häufig zu neonatalen Hypoglykämien bzw. intensivmedizinischen Massnahmen als nach Insulin [13,15,17] oder zu Makrosomien [19].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Schwangerschaftsunspezifisch
Gastrointestinale Symptome, Vit. B12 Mangel [20].

© 2015 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.

Schwangere
In der australisch-neuseeländischen MIG Studie (RCT), in der 733 Patientinnen mit Gestationsdiabetes > 20 SSW zu Insulin vs. Metformin randomisiert waren, wurden in beiden Gruppen weder bei der Mutter noch beim Kind schwere Nebenwirkungen verzeichnet.
Embryo/Fetus
In Studien bei Frauen mit Metforminbehandlung bei polycystischem Ovarsyndrom (PCOS) im ersten Trimenon wurde kein erhöhtes Riskio für Fehlbildungen gefunden [21,22]. Je ein systematischer Review zum Vergleich Metformin bzw. orale Antidiabetika inkl. Metformin vs. Insulin bei Gestationsdiabetes zeigten für Metformin kein erhöhtes Risiko für fetale Fehlbildungen [23,24].
Neugeborene
Zahlreiche Studien finden keinen Unterschied im neonatalen Outcome oder berichten sogar über ein verbessertes Outcome nach Metformin.
Folgende Befunde sind aber ebenfalls zu beachten:

- In der australisch-neuseeländischen MIG Studie mit 733 Patientinnen fanden sich keine signifikanten Unterschiede im gesamthaft betrachteten neonatalen Outcome zwischen den beiden Gruppen. Unter den erfassten neonatalen Komplikationen war die schwere Hypoglykämie (<1.6 mmol/l) weniger häufig in der Metformingruppe ($p = 0.008$) vertreten, die Anzahl frühgeborener Kinder war jedoch häufiger in der Metformingruppe ($p = 0.04$) [13].
- In einem RCT von 2015 mit 125 Patientinnen unter Metformin gab es bei den Neugeborenen weniger häufig Hypoglykämien und neonatale intensivmedizinische Massnahmen; allerdings waren sie signifikant häufiger klein bezogen auf ihr Reifealter. Metformin wird als wirksam und kostengünstig bezeichnet (15).

Stillzeit
Die Anwendung in der Stillzeit wird für den gestillten Säugling als unproblematisch angesehen [25]. Tatsächlich sind die Konzentrationen in der Muttermilch niedrig (siehe Pharmakokinetik), so dass unerwünschte Wirkungen beim gestillten Säugling als höchst unwahrscheinlich einzustufen sind.

Kontraindikationen
Bei Patientinnen mit erhöhtem Laktatazidose-Risiko (Niereninsuffizienz, Alkoholexzess) kontraindiziert [12,26].

Interaktionen

- Glukokortikoide (LRI): erhöhen dosisabhängig die Blutglukose-Konzentration über mehrere Mechanismen: Sie vermindern die Insulin-Empfindlichkeit der Gewebe, stimulieren die Glukoneogenese und vermindern die periphere Glukoseutilisation. Bei Schwangeren mit einer Glukokortikoid-Therapie zur Lungenreifungsinduktion (LRI) sollte die Blutglukosekonzentration daher sorgfältig überwacht werden, um die antidiabetische Therapie ev. anzupassen [27,28].
- Salizylate (Aspirin 100 mg): höhere Salizylat-Dosen (>2 g/Tag) können hypoglykämische Wirkungen haben [20].
- Alkohol: Grössere Mengen an Alkohol während der Behandlung mit Metformin erhöhen die Gefahr von Laktatazidosen [20].

© 2015 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.

Empfehlungen
Fachgesellschaften

- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** « When pharmacologic treatment of GDM is indicated, insulin and oral medications are equivalent in efficacy, and either can be an appropriate first-line therapy. »(Level A) [29].
- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):** AWWF online. Gestationsdiabetes mellitus (GDM). Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga sollen mangels Zulassung, fehlender Erfahrung und Studien für die meisten Präparategruppen nicht bei Schwangeren mit GDM verordnet werden. Für den Einsatz des Biguanidpräparates Metformin (z.B. Glucophage®) in der Schwangerschaft wird eine „strenge Indikationsstellung“ gefordert. In Deutschland ist Metformin für die Schwangerschaft nicht zugelassen und kann nur als off-label use im Rahmen eines Heilversuches verordnet werden. Trotzdem ist zu einer Zurückhaltung des Einsatzes von Metformin ausserhalb kontrollierten Studien zu raten, und zwar bis weitere Studien vorliegen, die einen höheren Anteil von Kaukasierinnen einbeziehen und Langzeitbeobachtungen der Kinder vorliegen. Sulfonylharnstoff-Präparate, wie z.B. Glibenclamid und das Biguanidpräparat Metformin sollen bei Schwangeren mit GDM nicht eingesetzt werden (Härtegrad A) [30].
- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE):** Safety of medicines for diabetes and during pregnancy: „Women with diabetes may be advised to use metformin] as an adjunct or alternative to insulin in the preconception period and during pregnancy, when the likely benefits from improved blood glucose control outweigh the potential for harm. All other oral blood glucose-lowering agents should be discontinued before pregnancy and insulin substituted“ 2008 [31].
- **Oesterreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)**: Leitlinie Gestationsdiabetes (gültig ab 7.5.2010): „Orale Antidiabetika sind aufgrund mangelnder Evidenz in der Schwangerschaft nicht zugelassen, obwohl neuere Studien mit Glibenclamid oder Metformin keine negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaftsergebnisse zeigten“ [32].
- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)**: Es existiert ein Scientific Impact Paper von 2011, welches Publikationen bis 2010 referenziert. Metformin ist während der Schwangerschaft wirksam und sicher, die Langzeitauswirkungen auf die Kinder sind jedoch unklar [33].
- **Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED):** Neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Management des Gestationsdiabetes: „Falls die Instruktion bezüglich Insulininjektion nicht möglich ist, stellt Metformin eine Alternative zur Insulintherapie dar, wobei fast 50% der Frauen mit ungenügenden Blutzuckerwerten unter Metformin auf Insulin umgestellt werden müssen“ [11].

Fachorganisationen

- **College of Family Physicians of Canada bzw. Motherisk Program, Toronto:**

© 2015 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.

Eine Metforminbehandlung bei Frauen mit polycystischem Ovarsyndrom (PCOS) im ersten Trimenon ist nicht assoziiert mit einer erhöhten Fehlbildungsrate [22].

- **Embryotox**: Die Anwendung von Metformin wird nur empfohlen, wenn Insulin zu teuer ist (3. Welt) [34].

Empfehlung der SAPP
Metformin kann präkonzeptionell und in der Schwangerschaft verwendet werden; in der Schwangerschaft zur Therapie des Gestationsdiabetes (im 2. oder 3. Trimenon) oder des Diabetes Typ 2, v.a. wenn Gründe gegen eine (alleinige) Insulintherapie sprechen. In der Stillzeit stellt eine mütterliche Metforminbehandlung für das gestillte Kind kein Problem dar. Off-label use beachten!

Literatur

Metaanalysen und Systematische Reviews
[9] Lord MJ, Flight JHK, Norman JR. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003;327:951-3.
[21] Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. Fertil Steril 2006;86:658-63.[23] Lautatzis M, Efficacy safety of metformin during pregnancy with gestational diabetes or polycystic ovary syndrom systematic review, Metabolism 2013;62:1522-34.
[24] Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: A systematic review. Obstet Gynecol 2009;113:193-205.
Kommentar dazu:
Feig D. Review: Oral drugs for gestational diabetes do not increase adverse maternal and neonatal outcomes more than insulin. ACP Journal Club 2009; 150:JC49.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
[12] Chiswick C Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, Walker BR, Quenby S, Wray S, Weeks A, Lashen H, Rodriguez A, Murray G, Whyte S, Norman JE. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;pii: S2213-8587(15)00219-3.
[13] Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin, MR, Moore MP, the MiG Trial Investigators: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med 2008;358:2003-15.
[14] Zhao LP, Sheng XY, Zhou S, Yang T, Ma LY, Zhou Y, Cui YM. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2015 April 29.
[15] Ainuddin JA, Karim N, Zaheer S, Ali SS, Hasan AA. Metformin treatment in type 2 diabetes in pregnancy: an active controlled, parallel-group, randomized, open label study in patients with type 2diabetes in pregnancy. J Diabetes Res 2015;2015:325851.
[16] Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. Diabetes Res Clin Pract 2012;98:422-9.
[17] Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2013;209:34.e1-7.
[18] Beyuo T, Obed SA, Adjepong-Yamoah KK, Bugyei KA3 Oppong SA, Marfoh K. Metformin versus insulin in the management of pre-gestational diabetes mellitus in pregnancy and gestational diabetes mellitus, PLOS One 2015;10:e0125712
[28] Bruno A, Pagano G, Benzi L, Di Ciani G, Spallone V, Calabrese G, Passeri A. Change in glucose metabolism after long-term treatment with deflazacort and betamethasone. Eur J Clin Pharmacol 1992;43:47-50.

© 2015 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.

Randomisierte Studie
[10] The HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.

Retrospektive Kohortenstudie
[19] Gandhi P, Bustani R, Madhuvrata P, Farrell T. Introduction of metformin for gestational diabetes mellitus in clinical practic has it an impact, Eur J Obstet Gynecol Repr Biol 2012;160:147-50.

Experimentelle Studie
[27] Tappy L, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Paquot N, Scherrer U, Schneiter P, Nicod P, Jéquier E. Mechanisms of dexamethasone-induced insulin resistance in healthy humans. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1063-9.

Pharmakokinetik
[2] Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, Connor H, Ward JD, Woods HF. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. Br J Clin Pharmacol 1981;12:235-46.
[3] Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet 1996;30:359-71.
[4] Chen Y, Li S, Brown C, Cheatham S, Castro PA, Leabman MK, Urban TJ, Chen I, Yee SW, Choi JH et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 2 on the renal elimination of metformin. Pharmacogenet Genomics 2009;19:497-504.
[5] Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD, Clark SM, Risler L, Wang J, Kelly EJ, Shen DD, Hebert MF. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. Drug Metab Dispos 2010;38:833-40.
[6] Vanky E, Zahlsen K, Spigset O and Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary. Fertil Steril 83:1575-8.
[7] Hale T, Kristensen J, Hackett L, Kohan R, Ilett K. Transfer of metformin into human milk.
Adv Exp Med Biol 2004;554:435-6.
[8] Gardiner SJ, Kirkpatrick CM, Begg EJ, Zhang M, Moore MP, Saville DJ. Transfer of metformin into human milk. Clin Pharmacol Ther 2003;73:71-7.

Reviews
[1] Natali A, Ferrannini E.: Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. Diabetologia 2006;49:434-41.
[25] Hague WE. Metformin in pregnancy and lactation. Aust Prescr 2007;30:68–9.
[26] Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? BMJ 2007;335:508-12.

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

Empfehlungen
[11] SGED: Lehmann R, Troendle A, Brändle M. Neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Management des Gestationsdiabetes. Ther Umsch 2009 ;66:695-706.
[22] College of Family Physicians of Canada (Motherisk Program, Toronto): Koren G, Gilbert C, Valois M. Metformin use during the first trimester of pregnancy - Is it safe? Can Fam Physician 2006;52:171–2.
[29] ACOG: Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Obstet Gynecol 2013;122 406-16.
[30] DGGG: AWMF online Gestationsdiabetes mellitus (GDM). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes_2011-08.pdf
[31] NICE: NICE guideline NG3 (February 2015). Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period.
https://www.nice.org.uk/guidance/ng3
[32] OEGG: Leitlinie Gestationsdiabetes.
http://www.lkh-rohrbach.at/fileadmin/RO/OEGGG_Leitlinie_GDM_7_5_2010.pdf
[33] RCOG: Diagnosis and treatment of gestational diabetes, Scientific Impact Paper 23.
https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/sip_no_23.pdf
[34] Embryotox: www.embryotox.de

© 2015 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 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
31.12.2015 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): UM, DN

© 2015 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.