

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Aus der UAW-Datenbank

Zunahme von Spontanberichten über Metformin-assoziierte Laktatazidosen

Wegen zahlreicher Vorteile wird Metformin als orales Antidiabetikum der ersten Wahl in der Behandlung des Typ-2-Diabetes empfohlen, wenn nichtmedikamentöse Maßnahmen nicht ausreichen. Entsprechend nehmen die Verordnungen von Metformin kontinuierlich zu (1). Dabei ist in den letzten Jahren ein besonders deutlicher Anstieg bei älteren Patienten festzustellen: So haben sich die Metforminverordnungen bei den über 80-Jährigen zwischen 2005 und 2010 mehr als verdoppelt (2).

Gleichzeitig beobachtet die AkdÄ eine Zunahme der Spontanberichte über Laktatazidosen im Zusammenhang mit Metformin, möglicherweise als Folge der breiteren Anwendung bei älteren Patienten, bei denen häufig eine eingeschränkte Nierenfunktion besteht. Unter den Meldungen sind auch Fälle mit tödlichem Ausgang. Eine Bewertung der Fallberichte legt nahe, dass sich vor allem bei älteren Patienten diese lebensbedrohliche unerwünschte Wirkung entwickeln kann, wenn sich z. B. aufgrund einer akuten Gastroenteritis die Nierenfunktion rasch verschlechtert. Auch die dänische Arzneimittelbehörde hat kürzlich über Meldungen von Metformin-assoziierten Laktatazidosen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berichtet (3).

Metaanalyse zum Risiko einer Laktatazidose bei Anwendung von Metformin

Ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei Anwendung von Metformin konnte in einer Metaanalyse nicht bestätigt werden; die Anzahl der Fälle unter Therapie mit Metformin war ähnlich hoch wie die Anzahl der Fälle mit einer antidiabetischen Therapie ohne Metformin (4). Die Metaanalyse zeigt, dass die Metformin-assoziierte Laktatazidose ein extrem seltenes Ereignis ist bei bestimmungsgemäßem Einsatz und eher jüngeren Patienten (maximal fünf Fälle pro 100 000 Patienten pro Jahr). Die Untersuchung erlaubt jedoch keine validen Aussagen zum Risiko bei eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten in hohem Lebensalter. Zwar konnten in etwa der Hälfte der analysierten Studien auch Patienten mit einer Niereninsuffizienz (definiert als Serumkreatinin > 1,5 mg/dl) eingeschlossen werden, jedoch liegen keine patientenindividuellen Daten zur Nierenfunktion vor. Das Alter der mit Metformin behandelten Patienten lag in der Metaanalyse im Mittel bei 57,1 Jahren (Standardabweichung 8,8). Von den Autoren wird geschätzt, dass 24 % der Patienten älter als 65 Jahre waren. Damit ist der Anteil von betagten und hochbetagten Patienten, die bei den Verordnungen von Metformin in Deutschland eine zunehmende Rolle spielen, in dieser Metaanalyse unzureichend repräsentiert.

Kontraindikationen und Warnhinweise für Metformin

Kontraindikationen für die Anwendung von Metformin sind unter anderem Nierenversagen sowie akute Zustände, die zu einer

Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können (z. B. Dehydratation, schwere Infektionen, Schock), jedoch auch kardiale oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Leberinsuffizienz und Alkoholismus.

Laut Fachinformation stellt eine Kreatinin-Clearance < 60 ml/min eine Kontraindikation für die Gabe von Metformin dar, da es infolge der renalen Elimination dieses Wirkstoffs zur Kumulation mit Laktatazidose kommen kann (5). Diese Einschränkung ist jedoch umstritten, da sich in Untersuchungen kein erhöhtes Laktatazidoserisiko trotz Nichtbeachtung von Kontraindikationen gezeigt hat (6). Allerdings gibt es bislang kaum Daten zur Langzeitsicherheit von Metformin bei milder und mittelschwerer Niereninsuffizienz, insbesondere keine randomisierten klinischen Studien (7). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sah 2011 für eine Einschränkung der Kontraindikationen keine Basis (8), da trotz intensivmedizinischer Interventionen letale Verläufe berichtet würden und die gemeldeten Berichte eine Missachtung der Kontraindikationen in vielen Fällen nahelegten.

Etwas moderater sind die Empfehlungen in Bezug auf die Nierenfunktion in anderen Ländern: So sollen z. B. in Großbritannien ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 45 ml/min die Dosierung überprüft und Metformin erst ab einer GFR von < 30 ml/min abgesetzt werden (9). Ähnliche Empfehlungen existieren z. B. in Kanada (10) und in Australien (11). Übereinstimmend sind dabei vor allem die klare Kontraindikation ab einer GFR < 30 ml/min sowie die besondere Vorsicht bei Patienten mit einem Risiko für eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion (7).

Empfehlungen der AkdÄ

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Berichte über Metformin-assoziierte Laktatazidosen in Deutschland kann die AkdÄ keine Empfehlungen zur Anwendung von Metformin geben, die von den aktuellen Fachinformationen abweichen. Bei Behandlung mit Metformin sollte anhand der Nierenfunktionswerte regelmäßig überprüft werden, ob die Therapie weitergeführt werden kann. Besonders wichtig ist dies bei älteren und/oder multimorbiden Patienten. Bei normaler Nierenfunktion sollten die Werte mindestens einmal pro Jahr kontrolliert werden (5). Bei einer Nierenfunktion (GFR) an der unteren Grenze des Normbereiches sowie bei älteren Patienten empfiehlt sich eine Kontrolle mindestens zwei- bis viermal jährlich (5).

Patienten und ggf. Pflegepersonal sollten Anweisung erhalten, bei akuten Erkrankungen, vor allem wenn diese mit einer Exsikkose oder gastrointestinalen Symptomen einhergehen, Metformin zunächst nicht weiter einzunehmen und ihren Arzt zu unterrichten. Kommt es unter Behandlung mit Metformin zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands oder zu Symptomen wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Tachykardie, Hypotension, Tachypnoe oder Verwirrtheit, muss eine Laktatazidose in die Differenzialdiagnose einbezogen werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können online über unsere Website www.akdae.de melden oder unseren Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

 Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit1013

LITERATURVERZEICHNIS HEFT 10/2013, ZU:

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Aus der UAW-Datenbank

Zunahme von Spontanberichten über Metformin-assoziierte Laktatazidosen

LITERATUR

1. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2012. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2012.
2. GKV-Arzneimittelindex (nicht publizierte Daten). Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Berlin, 17. September 2012.
3. Danish Health and Medicines Authority: Cases of lactic acidosis in patients undergoing treatment with metformin for the treatment of type 2 diabetes. Danish Pharmacovigilance Update 2013; 2(12): 4.
4. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010; Issue 4: CD002967.
5. Merck Serono GmbH: Fachinformation „Glucophage 500 mg/850 mg/1 000 mg Filmtabletten“. Stand: Oktober 2010.
6. Holstein A, Stumvoll M: Contraindications can damage your health – is metformin a case in point? Diabetologia 2005; 48: 2454–9.
7. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE: Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. Diabetes Care 2011; 34: 1431–7.
8. Meier T: Laktazidoserisiko unter Metformin. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2011; 2(2): 6–9.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence: Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at NICE. London, März 2010.
10. Canadian Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes 2008; 32(Suppl. 1): S1–S201.
11. Colagiuri S, Dickinson S, Girgis S, Colagiuri R: National Evidence Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. Canberra: Diabetes Australia and the NHMRC, 2009.