

## BIGUANIDE

# Oldtimer als Newcomer

*von Margret Richter, Hamburg*

**In den 70er Jahren hatten Biguanide einen Standardplatz in der Behandlung des Typ-2-Diabetes. Aufgrund der unter Phenformin und Buformin beobachteten Laktatacidosen mit hoher Letalität wurden diese beiden Substanzen Ende der 70er Jahre aus dem Handel genommen. Auf dem Markt ist weiterhin Metformin, das zur Zeit eine Renaissance erlebt. Die therapeutische Aufwertung ist durch die britische Diabetesstudie UKPDS teilweise bestätigt worden.**

Das Verordnungsvolumen von Metformin stieg seit 1989 kontinuierlich an. Inzwischen hat es mehr als das zwölfwache des Ausgangswertes erreicht. Der Hauptanteil der Verordnungen entfällt auf das Originalpräparat Glucophage®. Generika haben bislang einen Marktanteil von 56 Prozent. Im Jahr 1998 betrug der Umsatz mit Metformin 131 Millionen DM bei 138 Millionen verordneten definierten Tagesdosen (DDD). Rund 20 Prozent der DDD an peroralen Antidiabetika entfielen im Jahr 1998 auf Metformin.

### Charakterisierung der Derivate

Die blutglucosesenkende Wirkung von Guanidin wurde 1918 erkannt. Für die klinische Anwendung war es zu toxisch. Im Jahr 1920 wurden die Alkyldiguanide Synthalin A und B eingeführt. Sie verursachten Leber- und Nierenschäden. Die Weiterentwicklung führte zu den Biguaniden Phenformin, Buformin und Metformin, die Ende der 50er Jahre auf den Markt kamen.

Alle Biguanide bestehen aus derselben hydrophilen, stark basischen und polaren Guanidin-Gruppe, die unter physiologischen Bedingungen positiv geladen ist, haben aber unterschiedlich lange hydrophobe apolare Kohlenwasserstoffseitenketten. Je länger die Seitenkette, desto größer ist die Affinität zu hydrophoben Strukturen wie zum Beispiel Phospholipiden der Mitochondrien-Membranen. Phenformin und Buformin besitzen eine lange monosubstituierte apolare Seitenkette. Ihre Affinität zu Phospholipiden ist sehr hoch im Vergleich zu der von Metformin, das mit kurzer Seitenkette zweifach substituiert ist. Daraus ergibt sich für die drei Biguanide ein unterschiedlich hohes Laktatacidose-Risiko.

Das ist unter Metformin in therapeutischen Dosen aufgrund seiner chemischen Eigenschaften gering. Deshalb ist Metformin als einziges Biguanid heute noch auf dem Markt.

## **Grundlagen**

Die Lebensprognose der Typ-2-Diabetiker hängt vor allem von kardiovaskulären Komplikationen ab. Eine ausreichende Stoffwechseleinstellung ist deshalb notwendig. Diät reicht häufig nicht aus, um die Therapieziele zu erreichen oder hat eine hohe Versagerquote. Zusätzliche medikamentöse Maßnahmen sind dann erforderlich. Dafür stehen verschiedene Substanzgruppen zur Verfügung. Bei der Auswahl der Medikation sollten die Erkenntnisse über die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes und das Konzept des metabolischen Syndroms berücksichtigt werden. Dann ergeben sich die im nebenstehenden Kasten aufgeführten Möglichkeiten.

## **Indikationen**

Metformin ist besonders bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern indiziert, bei denen verschiedene Insulinresistenzmechanismen pathogenetisch im Vordergrund stehen. Additiv kann es auch bei normalgewichtigen Typ-2-Diabetikern angewendet werden.

## **Wirkungen und Wirkungsmechanismus**

Drei Wirkungsqualitäten werden zur Zeit für Metformin diskutiert: Senkung des Blutglucosespiegels, Senkung der Triglycerid- und Cholesterolplasmaspiegel, Einfluss auf das Blutgerinnungssystem.

Der blutglucosesenkende Effekt steht im Vordergrund. Das nicht insulinotrope Metformin senkt beim Typ-2-Diabetiker dosisabhängig und reproduzierbar basale und postprandiale Hyperglykämien.

Metformin beeinflusst nicht die Insulinfreisetzung aus der  $\beta$ -Zelle. Stattdessen ließen sich beim über- und normalgewichtigen Typ-2-Diabetiker die Nüchterninsulinspiegel nach chronischer Metformingabe um bis zu 30 Prozent reduzieren. Metformin verstärkt die Wirkungen des körpereigenen oder exogen zugeführten Insulins. Es wirkt also nur, wenn Insulin vorhanden ist.

Beim Diabetiker kommt es unter einer Metformin-Monotherapie zu keinen Hypoglykämien und bei Stoffwechselgesunden sinken nicht die Blutglucosewerte. Metformin wirkt also antihyperglykämisch und nicht hypoglykämisch. Die Substanz entwickelt ihre Wirkung hauptsächlich im Darm, in der Leber und im Muskelgewebe. Sie besitzt im Gegensatz zu den

Sulfonylharnstoffen ausschließlich extrapancreatische Effekte.

Metformin senkt die Blutglucosespiegel hauptsächlich über eine Hemmung der Gluconeogenese und Glykogenolyse in der Leber sowie über eine Verbesserung der Glucoseutilisation in der Peripherie.

In verschiedenen Studien an Typ-2-Diabetikern konnte gezeigt werden, dass Metformin die Gluconeogenese hemmt und dadurch die Glucosefreisetzung aus der Leber reduziert. Die Gluconeogenese, das heißt die Rate der Konversion von Lactat zu Glucose, nahm dabei um fast 40 Prozent ab. Die Oxidation von Lactat erhöhte sich dagegen um 25 Prozent. So kam es unter Metformin nicht zu der früher unter Phenformin beobachteten Akkumulation von Lactat. Die Leberglykogenspiegel änderten sich unter Metformin nicht. Die Blutglucosespiegel sanken nicht unter den Normbereich.

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Metformin bei adipösen Typ-2-Diabetikern die insulinvermittelte Glucoseaufnahme in die Muskulatur um 25 bis 30 Prozent erhöht. Das bestätigten Glucose-Clamp-Studien. Hier stieg die Glucoseverwertung bei submaximalen Insulinkonzentrationen an. Die in die Muskelzelle aufgenommene Glucose wird nicht über den Zitratzyklus oxidativ verstoffwechselt, sondern hauptsächlich anaerob über die Glykolyse zu Lactat abgebaut. Das Lactat kann vom Muskel nur zum geringen Teil verwertet werden und gelangt in den Blutkreislauf. Der größte Teil des Lactats wird von der Leber aufgenommen und dort zum Teil zu Glykogen resynthetisiert. Das Leberglykogen kann mobilisiert und als freie Blutglucose wieder der Muskulatur zur Verfügung gestellt werden. In diesem zwischen Leber- und Muskelglykogen ablaufenden Kreislauf können die Lactatplasmaspiegel steigen. Auch durch diesen Mechanismus kann bei entsprechender Prädisposition eine Laktatacidose gefördert werden.

Metformin erleichtert die Gewichtsabnahme. In der UKPD-Studie stieg während der 9-jährigen Beobachtungszeit bei den Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin behandelt wurden, das Gewicht um 5 bis 7 kg mehr als bei Patienten in der Diätgruppe. Patienten, die Metformin erhielten, nahmen nur etwa 1 kg zu.

In einer Reihe klinischer Studien zeigte Metformin günstige Auswirkungen auf die Serumlipide. Sowohl bei Diabetikern als auch bei Nichtdiabetikern konnten unter Metformin die Triglycerid-Werte in Abhängigkeit von der Ausgangshöhe um 20 bis 50 Prozent gesenkt werden. Dieser Effekt kommt hauptsächlich durch die Reduktion der VLDL (very low density lipoproteins) zustande. Bei Typ-2-Diabetikern konnten durch

Metformin außerdem die freien Fettsäuren reduziert sowie die Lipidoxidation gehemmt werden. Letzteres könnte die Ursache für die gleichzeitig beobachtete Hemmung der hepatischen Glucoseproduktion sein. Das Gesamtcholesterol nahm um etwa 10 Prozent ab.

Im Tierversuch konnten Wissenschaftler eine antiatherogene Wirkung von Metformin nachweisen. In mehreren klinischen Studien beobachtete man eine erhöhte fibrinolytische Aktivität und eine verminderte Thrombozytenaggregation.

Die zellulären Mechanismen der verstärkten Insulinwirkung durch Metformin sind in zahlreichen Studien untersucht worden. Diskutiert werden Einflüsse auf die Aktivität und die Anzahl der Insulinrezeptoren. Allerdings ließ sich in mehreren Studien trotz verbesserter Stoffwechseleinstellung weder ein Anstieg der Anzahl noch eine verstärkte Aktivität der Insulinrezeptoren nachweisen. In Tierversuchen stimulierte Metformin die Tyrosinkinase des Insulinrezeptors. Damit könnte eher die verstärkte Insulinwirkung erklärt werden.

Bedeutung scheint auch der in Tierversuchen beobachtete stimulierende Effekt auf das Glucosetransportsystem zu haben. So wird durch Metformin die insulininduzierte Translokation von Glucosetransportmolekülen aus einem intrazellulären Kompartiment zur Zellmembran verstärkt. Dadurch nimmt die Glucoseaufnahme in die Zelle zu und die Insulinresistenz nimmt ab.

### **Pharmakokinetik**

Die Biguanide ähneln sich in ihrem pharmakodynamischen Verhalten. Differenzen in ihrer Pharmakokinetik resultieren aus der unterschiedlichen Lipophilie der Substanzen. Sie wirkt sich aus auf die Metabolisierung, die intrazelluläre Lokalisation der Substanz, die Halbwertszeit, auf den Glucosestoffwechsel und den Lactatmetabolismus.

Die pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Metformin und Phenformin finden Sie in Tabelle 1. Metformin konzentriert sich im Cytosol. Es hat eine geringe Affinität zu Membranen der Mitochondrien und hemmt deshalb nicht die oxidative Phosphorylierung. Im Gegensatz dazu reichert sich Phenformin in den Membranen der Mitochondrien an und inhibiert die Aktivität der NADH-abhängigen Dehydrogenase dieser Membranen. Dadurch werden Glucoseoxidation und Krebs-Zyklus gehemmt und die anaerobe Glykolyse mit der Generierung von Lactat gefördert.

Metformin wird nicht in der Leber metabolisiert. 90 bis 95 Prozent der Substanz werden innerhalb von 12 bis 24 Stunden

unverändert über die Nieren ausgeschieden. Im Gegensatz dazu werden etwa 30 Prozent des absorbierten Phenformins in der Leber zum inaktiven Metaboliten Hydroxyphenylethylbiguanid hydroxyliert. Bei etwa 10 Prozent der Kaukasier ist genetisch bedingt die hepatische Hydroxylierung gestört. Deshalb können die Plasmaspiegel unter Phenformin ansteigen. Dadurch erhöht sich das Risiko für eine Laktatacidose stark.

Metformin hat im Vergleich zu Phenformin eine kurze Plasmahalbwertszeit. Deshalb akkumuliert Phenformin besonders leicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen. Etwa 20 Prozent des Phenformins binden Plasmaproteine. Metformin bindet dagegen nicht an Plasmaproteine. Unter Metformin sind also weniger Wechselwirkungen zu erwarten als unter Phenformin.

Pharmakokinetische Daten von Metformin sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Resorption von Metformin findet hauptsächlich im Dünndarm statt und ist nach sechs Stunden abgeschlossen. Die systemische Bioverfügbarkeit nach peroraler Gabe von 500 mg beträgt 50 bis 60 Prozent. Bei einer Dosis von 850 mg sinkt sie auf 30 Prozent, nicht resorbiertes Metformin wird mit den Faeces ausgeschieden. In Abhängigkeit von der Dosis werden zwei bis drei Stunden nach Einmalgabe maximale Plasmakonzentrationen zwischen 1,0 und 3,25 µg/ml erreicht. Der blutglucosesenkende Effekt setzt etwa nach zwei Wochen Therapie ein, wenn eine maximale Plasmasättigung erreicht ist. Nach Langzeittherapie mit 1700 und 2550 mg Metformin liegt der morgendliche Nüchternblutspiegel von Metformin bei 1,0 µg/ml. Wird der Arzneistoff nach den Mahlzeiten eingenommen, verzögert sich die Absorption um 35 bis 40 Minuten und die maximale Plasmakonzentration sinkt um etwa 40 Prozent. Sie wird durch gleichzeitige Gabe von Acarbose um 35 Prozent und von Guar um 40 Prozent gesenkt.

Metformin verteilt sich schnell im Gewebe. Hohe Konzentrationen an Metformin akkumulieren im Gastrointestinaltrakt (zehn- bis 100mal mehr als im Plasma). In Leber und Speicheldrüsen sind die Konzentrationen mehr als doppelt so hoch wie im Plasma. Auch in Erythrozyten reichert sich Metformin an.

Eine Metabolisierung von Metformin ist nicht bekannt. Der resorbierte Arzneistoff wird ausschließlich renal ausgeschieden. Die Elimination erfolgt in zwei Phasen und ist nach 48 Stunden abgeschlossen. Bereits in der schnellen initialen Phase erscheinen innerhalb von sechs bis zwölf Stunden etwa 90 Prozent des Arzneistoffs im Urin. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt 1,5 bis 4,5 Stunden. Aufgrund des tiefen Kompartiments erstreckt sich die

terminale Eliminationshalbwertszeit über 8,9 bis 19 Stunden.

Metformin wird hauptsächlich über die proximalen Tubuli sezerniert. Das zeigt die renale Clearance, die etwa dreimal höher ist als die glomeruläre Filtrationsrate.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Akkumulation wahrscheinlich. Sie nimmt proportional zum Schweregrad der Niereninsuffizienz zu. Bei Diabetikern mit einer Kreatinin-Clearance über 60 mg/dl ist die maximale Plasmakonzentration nach einer Dosis von 850 mg Metformin 2,5mal höher als bei Gesunden. Auch Diabetiker mit leichter Niereninsuffizienz weisen unter einer Langzeittherapie mit Metformin höhere Plasmakonzentrationen auf. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion findet man nach wiederholter Gabe von Metformin im Vergleich zur Einmalgabe keinen signifikanten Unterschied in der Pharmakokinetik.

### **Klinische Wirksamkeit**

In zahlreichen Studien senkte Metformin bei Typ-2-Diabetikern deutlich die Blutglucose, ohne die basale oder stimulierte Insulinsekretion zu steigern. In einer großen randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie erhielten 289 leicht übergewichtige und durch Diät unzureichend eingestellte Typ-2-Diabetiker über 29 Wochen Metformin. Die Anfangsdosis von 500 mg Metformin wurde innerhalb der ersten fünf Wochen auf ein Maximum von 2500 mg/Tag titriert. Am Ende der Studie war der Nüchtern-Blutglucosespiegel der mit Metformin behandelten Typ-2-Diabetiker um 55 mg/dl niedriger als in der Placebogruppe. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert sank in dieser Studie um bis zu 1,5 Prozentpunkte.

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Dosisfindungsstudie konnte der Nüchtern-Blutglucosespiegel im Vergleich zu Placebo um 86 mg/dl und der HbA<sub>1c</sub>-Wert um 2 Prozentpunkte gesenkt werden. Die maximal effektive Dosis betrug 2000 mg pro Tag. In einer randomisierten, placebokontrollierten, einfachblinden Studie sanken dagegen unter 1700 mg Metformin täglich die Nüchtern-Blutglucosewerte um 18 mg/dl und der HbA<sub>1c</sub> nur um 1 Prozentpunkt.

In zwei Meta-Analysen zeigte sich, dass der blutglucosesenkende Effekt von Metformin mit dem der Sulfonylharnstoffe vergleichbar ist. In bezug auf eine Gewichtsabnahme erwies sich Metformin bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern als vorteilhafter. Während sie unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffen 1,7 kg beziehungsweise 2,8 kg zunahmen, verloren sie unter Metformin 1,2 kg Gewicht.

In der UKPDS sank unter Metformin bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern mit einem Durchschnittsalter von 53 Jahren im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen und Insulin die Morbidität und Mortalität.

Ausschlusskriterien der Studie waren allerdings diabetestypische mikro- und makrovaskuläre Komplikationen wie KHK und Niereninsuffizienz. Alle drei Therapeutika senkten die Blutglucosespiegel in ähnlicher Größenordnung.

Häufig wird Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen verabreicht, wenn der Stoffwechsel mit einer Monotherapie nicht ausreichend eingestellt werden kann. Durch die Kombinationstherapie können die Blutglucosewerte um 20 bis 30 Prozent stärker sinken als durch die Therapie mit Sulfonylharnstoffen allein. Die additive Wirkung erklärt sich aus den unterschiedlichen Wirkmechanismen von Biguaniden und Sulfonylharnstoffen. In einer Clamp-Studie ging die Verbesserung der Stoffwechselkontrolle mit einem 24-prozentigen Anstieg der insulinstimulierten Glucoseaufnahme und einer 16-prozentigen Abnahme der basalen hepatischen Glucoseproduktion einher. Durch den Zusatz von Metformin zu den Sulfonylharnstoffen sanken die Insulinspiegel und die VLDL-Triglycerid-Werte, der HDL-Cholesterolspiegel stieg dagegen an.

In der UKPD-Studie stieg die Mortalität in einer Subgruppe von Patienten durch die kombinierte Therapie von Sulfonylharnstoffen mit Metformin signifikant. Die Autoren führen diesen negativen Befund auf eine ungünstige statistische Ausgangskonstellation zurück. Die Patienten dieser Gruppe waren älter, stärker hyperglykämisch und weniger übergewichtig. Aufgrund dieses "anormalen" Ergebnisses empfehlen die Autoren der UKPDS nicht, diese Therapiekombination zu meiden.

Eine Kombination von Metformin und Acarbose bietet sich an, wenn der Stoffwechsel von übergewichtigen hyperinsulinämischen Diätversagern mit einer der beiden Substanzen nicht ausreichend eingestellt werden kann. Beide Substanzen wirken additiv.

### **Anwendungspraxis**

Die Therapie mit Metformin sollte nach dem Motto "start low, go slow" erfolgen. Die Anfangsdosierung beträgt 850 mg Metformin morgens nach dem Frühstück oder abends nach dem Abendessen. Entsprechend der Stoffwechsellage wird die Dosis in Intervallen von mehreren Tagen bis zu zwei Wochen auf eine Dosis von zwei Tabletten und im Höchstfall auf drei Tabletten zu 850 mg Metformin gesteigert. Die Tabletten werden jeweils

nach den Hauptmahlzeiten eingenommen. Als effektivste Dosis erwiesen sich in einer Dosisfindungsstudie 2000 mg täglich. Bei gastrointestinalen Nebenwirkungen ist eine Dosisanpassung notwendig.

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist die Laktatacidose. Sie tritt sehr selten auf und führt in der Hälfte der Fälle zum Tod. Für Metformin beträgt das Laktatacidose-Risiko circa 5 Prozent des durch Phenformin möglichen Risikos. Auch die Mortalitätsrate nach Laktatacidosen ist unter Metformin weitaus niedriger als unter Phenformin oder Buformin. Von 1972 bis 1984 wurden im Zusammenhang mit Metformin weltweit 55 Fälle von Laktatacidosen beschrieben. Die Mortalität betrug 53 Prozent. Aufgrund epidemiologischer Daten liegt die Inzidenz bei drei pro 100.000 Behandlungsjahre. Damit ist sie deutlich niedriger als die Inzidenz schwerer Hypoglykämien, die durch Sulfonylharnstoffe ausgelöst werden.

In mindestens vier von fünf Fällen traten Laktatacidosen auf, weil die Kontraindikationen für die Metformin-Therapie nicht beachtet wurden. In anderen Fällen ließen sie sich auf Überdosierungen oder die Missachtung von Unverträglichkeitszeichen zurückführen. Häufig missachtete Kontraindikationen sind Nierenfunktionsstörungen, schwere Infektionen, die Gabe von Röntgenkontrastmitteln, Ketosen, Ketoacidosen, periphere Hypoxien, wie etwa bei Herzinsuffizienz, Schock (Pankreatitis, Myokardinfarkt), Alkoholabusus und Vollnarkose.

Das klinische Bild der Laktatacidose ist unspezifisch. Meist beginnt sie mit Symptomen, die den direkten gastrointestinalen Nebenwirkungen von Metformin ähneln. Dazu zählen Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen. Die Laktatacidose beginnt oft schleichend. Sie kann aber auch akut verlaufen, so dass sich das Vollbild mit Muskelschmerzen, Hyperventilation, Bewusstseinsstrübung, Hinfälligkeit mit der Unfähigkeit, sich zu erheben und Koma innerhalb von Stunden entwickelt. Die Alkalireserve ist vermindert, der Blut-pH erniedrigt (meist unter 7,0). Massiv erhöht sind der Serumlaktatspiegel (über 5 mmol/l) und der Laktat-Pyruvat-Quotient. Die Blutglucosewerte sind in der Regel normal niedrig.

Bei Verdacht auf eine Laktatacidose muss Metformin sofort abgesetzt und eine sofortige intensivmedizinische Behandlung eingeleitet werden. Im Vordergrund stehen neben der Schockbekämpfung Insulin-Glucose-Infusionen sowie eine vorsichtige Acidosekorrektur mit Natriumhydrogencarbonat. Bei Niereninsuffizienz sollte hämodialysiert werden, um das akkumulierte Metformin zu eliminieren. Trotz sofortiger

intensivmedizinischer Behandlung tritt sehr häufig der Tod ein.

Eine amerikanische Studie hat ergeben, dass Laktatacidosen bei Typ-2-Diabetikern, die nicht mit einem Biguanid behandelt werden, etwa genauso häufig auftreten wie unter Metformin. Bei über 41 000 Behandlungsjahren betrug die Inzidenz 9,7 pro 100 000 Jahre. Senken andere Medikamente wie zum Beispiel nicht steroidale Antirheumatika oder Röntgenkontrastmittel (i.v.) die renale Metformin-Elimination, steigt die Laktatacidose-Gefahr. Auch Alkohol erhöht das Risiko, weil bei dessen Abbau Laktat entsteht.

Bei Monotherapie führt Metformin nicht zu Hypoglykämien. In Verbindung mit Insulin oder Sulfonylharnstoff-Derivaten kann allerdings das Risiko steigen.

Unspezifische Unverträglichkeiten des Gastrointestinaltraktes treten bei Behandlungsbeginn mit Abstand am häufigsten auf. An erster Stelle stehen Appetitlosigkeit und Magendruck. Sehr oft kommen auch Durchfall, Übelkeit, Blähungen und metallischer Mundgeschmack vor. Ursachen der gastrointestinalen Beschwerden sind zu hohe Initialdosen von mehr als zweimal 500 mg pro Tag, Dosiserhöhungen oder Einnahme der Tabletten auf nüchternen Magen. Bei Überdosierung treten zusätzlich Kopfschmerzen, Schwäche, Krankheitsgefühl und Schlaflosigkeit auf. Nach Absetzen der Therapie können die Intoxikationserscheinungen noch ein bis fünf Tage anhalten. Wenn diese Beschwerden bei bereits laufender Therapie neu auftreten, ist an eine Laktatacidose zu denken.

Wird die Dosis reduziert, verschwinden die gastrointestinalen Beschwerden in der Regel. Auch wenn die Therapie fortgesetzt wird, gehen sie meist innerhalb von ein bis zwei Wochen zurück. Bei einschleichender Dosierung lassen sie sich oft vermeiden. Sie können jedoch zur Non-Compliance der Patienten führen oder zum Absetzen der Therapie zwingen.

Die Resorption von Glucose, Aminosäuren und Elektrolyten ist unter Metformin erniedrigt. Als Folge davon können Durchfälle auftreten. Metformin hemmt die Resorption von Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure. Dadurch sind Störungen der Hämatopoese im Sinne einer megaloblastischen Anämie möglich. Daher sollte der Arzt das Blutbild jährlich kontrollieren. Bei Störungen muss parenteral mit Vitamin B<sub>12</sub> substituiert werden. Bisher liegen fünf Berichte über megaloblastäre Anämien vor. Möglicherweise hemmt Metformin auch die Blutgerinnung durch seinen Einfluss auf die Plättchenaggregation.

## **Kontraindikationen**

Die Kontraindikationen sind im nebenstehenden Kasten zusammengefasst. Bei intravenöser Zufuhr von Röntgenkontrastmitteln sollte die Metformintherapie wegen des damit verbundenen Risikos eines akuten Nierenversagens zwei Tage vorher abgebrochen und erst zwei Tage nach der Untersuchung wieder aufgenommen werden. Bei Operationen unter Allgemeinanästhesie ist die Therapie mit Metformin ebenfalls mit Einhaltung der obengenannten Karenztage zu unterbrechen.

Patienten sollten kein Metformin erhalten, bei denen mit dem Auftreten von Hypoxämien zu rechnen ist, zum Beispiel im Zusammenhang mit exzessiven sportlichen Aktivitäten. Bei älteren Typ-2-Diabetikern ist der Einsatz von Metformin strenger zu prüfen, da sie aufgrund des nachlassenden Durstgefühls und der damit verbundenen geringeren Flüssigkeitszufuhr passagere Nierenfunktionsstörungen aufweisen können. Kinder sollten kein Metformin erhalten, weil bei ihnen die Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie nicht überprüft wurden.

### **Wechselwirkungen**

Die antidiabetische Wirkung von Metformin kann verstärkt werden durch gleichzeitige Gabe von blutglucosesenkenden Arzneimitteln wie Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Acarbose. Weitere Arzneimittel, die die antidiabetische Wirkung von Metformin verstärken oder vermindern können, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Guar vermindert die Resorption von Metformin. Cimetidin kann die Elimination von Metformin verzögern, so dass die Plasmaspiegel von Metformin um 40 Prozent steigen. Dadurch erhöht sich das Laktatacidose-Risiko. Andere kationische Substanzen wie Ranitidin, Digoxin, Morphin, Procainamid, Chinin, Chinidin, Triamteren, Trimethoprim, Vancomycin sowie Röntgenkontrastmittel verzögern ebenfalls die Ausscheidung von Metformin und erhöhen dadurch das Risiko der Akkumulation mit den entsprechenden metabolischen Komplikationen. Die Metformin-Dosis sollte entsprechend reduziert werden.

Während der Behandlung mit Metformin werden Phenprocoumon und möglicherweise andere Cumarine schneller eliminiert. Wird Metformin bei einer vorbestehenden Cumarintherapie an- oder abgesetzt, sind engmaschige Kontrollen der Blutgerinnung nötig. Durch übermäßigen akuten und chronischen Alkoholkonsum kann die blutglucosesenkende Wirkung von Metformin in unvorhergesehener Weise verstärkt werden und das Risiko einer Laktatacidose steigen.

Aufgrund der Ergebnisse der UKPD-Studie ist Metformin das Präparat der ersten Wahl für übergewichtige Patienten mit neu

manifestiertem Typ-2-Diabetes. Aufgrund der im Alter häufig nachlassenden Nierenfunktion ist Metformin jedoch kein geeignetes Medikament in der Geriatrie. Über 50 Prozent der Diabetes-Neumanifestationen liegen allerdings jenseits des 65sten Lebensjahres.

*Anschrift der Verfasserin:*

*Dr. Margret Richter  
Saseler Straße 177 e  
22159 Hamburg  
E-Mail: margret.richter@t-online.de*

### **Kontraindikationen für Metformin**

acidotische Stoffwechseldekompensation, Präkoma, hyperosmolares oder ketoacidotisches Coma diabeticum

organische oder funktionelle Niereninsuffizienz

Einschränkungen der Leberfunktion

Zustände mit schlechter Sauerstoffversorgung der Gewebe, zum Beispiel respiratorische Insuffizienz (schwere chronische Bronchitis, Bronchialasthma) schwere Herzinsuffizienz, Kreislaufschock

schwere Infektionen

konsumierende Erkrankungen

Reduktionsdiät (unter 1000 kcal/Tag)

Alkoholismus

Zustand vor, während und nach einer Operation

Schwangerschaft und Stillzeit

Gabe von i.v. Röntgenkontrastmitteln.