

Metformin in Pregnancy – Is it safe? Does it work?

Cellular and Metabolic Actions of Metformin – Applications to its use During Pregnancy (Clifford J. Bailey, Birmingham)

Der Einführungsvortrag dieses überaus spannenden Symposiums verschaffte den Teilnehmern einen sehr eingehenden Überblick über das Metformin. Der Redner bestätigte, dass es sich bei Metformin um das weltweit am meisten eingesetzte orale Antidiabetikum handle. Die erstmalig im Jahre 1850 beschriebene Biguanide stellen eine weiterentwickelte Form des bereits im Mittelalter erwähnten Wirkstoffs „Guanidine“ dar, gelangen allerdings zwischen 1920 und 1957 komplett in Vergessenheit. Dies sollte sich 1957 mit der Einführung von Metformin ändern.

Mit einer biologischen Verfügbarkeit von 50-60% wird Metformin hauptsächlich im Dünndarm resorbiert. Etwa 90% wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden, hier überwiegend per glomerulärer Filtration und tubulärer Sekretion.

Metformin reagiert aber auch auf den Darm, indem es den anaerobischen Glucosstoffwechsel dort fördert. Als weitere Effekte werden ergänzt, dass Metformin fast alle Probleme des Metabolischen Syndroms bis auf den Blutdruck herabsetzt, wobei die gefäßschützenden Eigenschaften, auch im Hinblick auf die Lipide, hervorgehoben werden. Die UKPD-Studie konnte zeigen, dass Metformin den Tod durch die Komplikationen des Diabetes verhindern kann.

Auch die Schwangerschaft stellt letztendlich einen Insulinresistenz-Zustand dar (gekennzeichnet durch die herabgesetzte Insulinsensitivität einhergehend mit einer erhöhten Insulinausschüttung).

Bisher seien in Tierversuchen (hier Ratten) keine Abnormalitäten seitens des Fetus' aufgetreten, auch in der Lactationsphase haben bisher bei den neugeborenen Ratten keine Abnormalitäten gezeigt werden können. Allerdings dürfe der die Absorption von Vitamin B12 und Folat hemmende Effekt des Metformins bei Langzeiteinnahme nicht vernachlässigt werden.

Der Redner schloss seinen Vortrag mit der Perspektive, dass Metformin auf jeden Fall positives Potenzial biete für den Einsatz in der Schwangerschaft.

Determining Developmental Toxicity of a Drug with special Reference to Metformin (G. Briggs)

Insgesamt gehe man davon aus, dass in etwa 1,5% der Schwangerschaften mütterliche Erkrankungen auftreten, 90% hiervon mache der Schwangerschaftsdiabetes aus. Strukturelle Defekte bei Kindern von Diabetikerinnen treten in 9 bis 14% der Fälle auf.

Allerdings sei auch nachgewiesen, dass alle fruchtschädigenden Faktoren beim Menschen dieselbe Wirkung auf tierische Nachkömmlinge zeige – mit Ausnahme der ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorenblocker, wobei berücksichtigt werden müssen, dass die maximale für den Menschen empfohlene Dosis in Tierversuchen um die 2- bis 6-fache erhöhte Menge appliziert werde. Der Autor geht anschließend auf die Halbwertszeit des Wirkstoffes ein (17.6 Stunden im Blut, etwa 6 Stunden im Plasma) und hebt hervor, dass Metformin, welches bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) eingesetzt wurde, sowohl das Risiko sowohl für das Entstehen eines Gestationsdiabetes als auch die Rate der Spontanaborte herabsetzen konnte. Bislang seien keine Beweise für Wachstumsverzögerung, strukturelle Defekte oder gar Todesfälle bei den entsprechenden Kindern erhoben worden. Bei zu niedrig dosiertem Metformin beim mütterlichen Diabetes gebe es hingegen deutliche Beweise für die Toxizität des Wirkstoffes.

Der Redner beendete seinen Vortrag mit der Behauptung, dass der Einsatz von Metformin sowohl beim PCOS als auch beim Gestationsdiabetes (GDM) als gering einzustufen sei, jedoch sollte Metformin– im gebärfähigen Alter – bei Typ 2 Diabetes nicht als Monotherapie eingesetzt werden. Wann auch immer man Metformin einsetze, sei es unerlässlich, entsprechende Überwachungen durchzuführen.

Metformin in PCOS (Charles J. Glueck)

Der Redner knüpft direkt an die Aussagen seines Vorredners an, indem er zunächst die bisher beim PCOS beschriebenen positiven Aspekte des Metformins aufgreift. Er bestätigt Aussagen, dass Metformin, bei diesem speziellen Krankheitsbild eingesetzt, die Risiken für das Entstehen eines GDM sowie für die fetale Makrosomie herabsetze und vor Fehlgeburten im ersten Schwangerschaftsdrittel schütze. Er unterstreicht an dieser Stelle auch, dass der Wirkstoff nicht fruchtschädigend sei.

Anschließend beschreibt der Redner die dramaturgische Entwicklung des GDM in den USA. Die Prävalenz des GDM habe sich von 1994 bis 2002 verdoppelt, wobei die aktuelle Prävalenz in den Vereinigten Staaten zwischen 3 und 8% liege. Mehr als 50% der Gestationsdiabetikerinnen entwickle innerhalb von fünf(!) Jahren einen Typ 2-Diabetes, 70% weisen innerhalb von 10 Jahren bereits einen Typ 2-Diabetes auf.

Auch dieser Autor untermauert die bisher zu diesem Thema erfolgten Aussagen und hebt an dieser Stelle hervor, dass aus den bisherigen Daten bzgl. des PCOS nicht gezeigt werden konnte, dass in der Stillzeit verabreichtes Metformin eine schädigende Wirkung für das Kind mit sich bringe. Die konkrete Frage seitens eines Mitgliedes aus dem Auditorium, ob er selber Metformin bei Schwangeren einsetze, beantwortet der Redner nicht.

Metformin – A Logical Treatment For Type 2 Diabetes during Pregnancy? (Janet A. Rowan, Auckland)

Die Vortragsreihe findet ihren Abschluss in der Darstellung einer Studie aus Neuseeland (NWH-Daten). Die Rednerin zeigt auf, dass in der von ihr zitierten Studie gezeigt werden konnte, dass 25 bis 30% der Gestationsdiabetikerinnen bei einem sechs Wochen nach der Entbindung stattfindenden OGTT eine gestörte Glucosetoleranz bzw. einen Typ 2-Diabetes aufweisen. Sei das fetale Insulin bei Müttern mit Typ 2-Diabetes erhöht, so liege das Risiko für Adipositas bei diesen Kindern bei 37% – im Gegensatz zu dem Risiko, mit welchem Kinder mit normalem fetalen Insulin bei Vorhandensein eines mütterlichen Typ 2-Diabetes behaftet seien. Hier betrage das Risiko lediglich 3,6%.

Zusammenfassend stellt die Rednerin die Hypothese auf, dass der Einsatz von Metformin bei Typ 2-Diabetikerinnen im gebärfähigen Alter bzw. bei Frauen mit GDM eine Chance darstelle, die Insulinsensitivität der entsprechenden Kinder beeinflussen kann.