

🔒 Gastbeitrag

# ***Metformin der Schwangerschaft – vor Off-label-Use ist zu warnen!***

Metformin ist nur bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes indiziert, die die Arznei bereits vor der Schwangerschaft eingenommen haben. Bei Gestationsdiabetes ist die Substanz nicht angezeigt.

Metformin ist eine verhältnismäßig kleine und einfach aufgebaute Substanz, wie die Strukturformel erkennen lässt. Doch die Bedeutung nicht für Personen mit Diabetes ist immens.

© hawanafsu / stock.adobe.com

Metformin wurde vor 65 Jahren als Diabetes-Medikament zugelassen. Die Geschichte des Wirkstoffs ist mit der Geißraute (*Galega officinalis*) verbunden. Die als Phytopharmakon schon im Mittelalter genutzte Pflanze ist reich an Guanidin, dessen Blutzucker-senkende Eigenschaft 1918 gezeigt wurde. Heute ist Metformin das weltweit am häufigsten eingesetzte orale Antidiabetikum bei Menschen mit Typ-2-Diabetes-mellitus und gilt bei diesen als Medikament der ersten Wahl.

Metformin ist kostengünstig und hat in den letzten Jahrzehnten über den Diabetes hinaus eine geradezu atemberaubende Erweiterung seiner Anwendung erfahren. So wird es bei Polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) eingesetzt, bei unerfülltem Kinderwunsch, zur Abortprävention, aber auch bei Prädiabetes, Fettleibigkeit und zur Krebsprävention. In der Kraftsportszene wird es als Alternative zu Anabolika zum Fettabbau gehandelt. Ich kenne ärztliche Kollegen, die Metformin einnehmen, um ihr Leben zu verlängern.

## **Zulassung für Schwangere im Februar 2022**

Im Jahr 2014 wurde die GLINT-Studie (Glucose Lowering In Non-diabetic Hyperglycaemia Trial) (<https://www.mdedge.com/type-2-diabetes-icymi/article/87826/diabetes/glint-test-metformins-effect-cardiovascular-outcomes>) angekündigt – bei immerhin 12.000 Engländern ohne Diabetes soll untersucht werden, ob Metformin, im Vergleich mit Placebo, zu weniger kardiovaskulären Ereignissen führt. Metformin, ein Wundermittel also, das nicht nur bei Krankheiten hilft, sondern diesen auch vorbeugt und sogar für das äußerliche Erscheinungsbild und noch unerfüllte Lebenspläne zur Anwendung kommt.

Dr. Helmut Kleinwechter aus  
Kiel ist Internist und  
Diabetologe mit langer  
Erfahrung in der  
Schwangerenbetreuung.

© Privat

Bislang war der Einsatz von Metformin bei schwangeren Frauen nur „off label“ möglich. Im Februar 2022 wurde es dann für Schwangere zugelassen, von euphorischer Begleitmusik eines Herstellers flankiert: Metformin könne nun für schwangere Frauen während der gesamten Schwangerschaftszeit „unbedenklich“ eingesetzt werden. Der Zulassung zugrunde gelegt wurden die Ergebnisse der 2021 publizierten CLUE-Studie (BMJ Open Diab Res Care 2022;10:e002363 (<https://drc.bmj.com/content/bmjdr/10/1/e002363.full.pdf>)). Diese Studie war in der Tat ein Clou des Metformin-Herstellers Merck KGaA. Statt den Weg einer mühsamen, randomisierten Studie zu wählen, in der prospektiv, multizentrisch und placebokontrolliert die Frage nach Auswirkungen einer kindlichen Metformin-Exposition in

der Schwangerschaft in einigen Jahren hätte beantwortet können, wurde ein finnisches Register mit Schwangerschaften der Jahre 2004 bis 2016 retrospektiv ausgewertet. Die Mütter hatten Typ-2-Diabetes-mellitus, Gestationsdiabetes und PCOS. Dr. Kerstin Brand als Mitarbeiterin von Merck hatte die Auswertung selbst verantwortet und war Erstautorin – warum hat man die Daten nicht firmenunabhängig auswerten lassen?

## Risiko für wachstums-retardierte Kinder

In der Studie wurden 3.067 schwangere Frauen mit Metformin-Therapie und 889 Schwangere mit einer kombinierten Behandlung (Metformin plus Insulin) mit 5.273 Frauen verglichen, die in der Schwangerschaft nur Insulin erhielten. Die Nachbeobachtungszeiten für die Kinder lagen im Median zwischen 2,4 und 5,5 Jahren. Weder Metformin- noch Metformin-plus-Insulin-exponierte Kinder unterschieden sich von den nur Insulin-exponierten Kindern bezüglich „Langzeit“-Beobachtungen zu Adipositas, Hypo- und Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Hochdruck, PCOS und der motorisch-sozialen Entwicklung.

Die kombiniert exponierte Gruppe hatte erhöhte Risiken für Makrosomie, Frühgeburt und neonatale Hypoglykämie. Neonatale Mortalität und kongenitale Fehlbildungen zeigten keine Unterschiede. Allerdings war das Risiko für ein im Wachstum zurückgebliebenes Kind (Small for Gestational Age) in der Metformin-Gruppe um 65 Prozent erhöht. Die Autoren empfehlen, Metformin bei Schwangeren dann mit Vorsicht einzusetzen, wenn Risiken für eine fetale Unterernährung bestehen. Woran diese Schwangeren aber erkannt werden sollen, sagen sie nicht.

Die erteilte Zulassung bezieht sich ausschließlich auf Frauen mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die das

Medikament bereits einnehmen und in der Schwangerschaft weiter nehmen wollen oder als Alternative zum Insulin oder auch in Kombination mit Insulin. Soweit bekannt, gilt die Zulassung nur für die Metformin-Präparate von Merck. Auf Anfrage teilte das Unternehmen am 6. Juli 2022 mit, dass Metformin bei Gestationsdiabetes nicht angezeigt sei, hierfür liege keine Zulassung vor und werde auch nicht beantragt.

## Oft reicht Metformin bei Gestationsdiabetes nicht aus

Damit sind alle anderen Indikationen bei Schwangeren, außer den genannten, als „off label“ zu betrachten. Das gilt auch für das PCOS: Professorin Katharina Hancke von der Universitätsfrauenklinik Ulm rät in einem Dossier dazu, Metformin mit Eintritt einer Schwangerschaft bei diesen Frauen abzusetzen (*DMW* 2023;148:34-9 (<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1813-1176>)). Wie effektiv nun Metformin allein oder in Kombination mit Insulin in der Lage ist, für die gesamte Dauer der Schwangerschaft von Frauen mit Typ-2-Diabetes eine zielgerechte Blutzuckereinstellung zu ermöglichen, wissen wir nicht. Der MiG-Trial (*N Engl J Med* 2008;358:2003–15 (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0707193>)) hat uns gezeigt, dass eine Metformin-Monotherapie bei Frauen mit dem im Vergleich zum Typ-2-Diabetes deutlich milder ausgeprägtem Gestationsdiabetes das Ziel oft nicht schafft – 46 Prozent der Frauen benötigten im Mittel nach drei Wochen zusätzlich Insulin. Nach einer aktuellen Metaanalyse von Dr. Nazanin Abdolhassani vom Institute of Primary Health der Universität Bern (*BMJ Open Res Care* 2023;11:e002919.) (<https://drc.bmj.com/content/bmjdr/11/1/e002919.full.pdf>) bedarf es weiterer Studien, um ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko sicher auszuschließen.

Metformin ist placentagängig und geht in die Muttermilch über. Der Fetus und das Neugeborene werden mitbehandelt. Aus mehreren Studien ist bekannt, dass in der Schwangerschaft Metformin-exponierte Kinder bei Geburt zu wenig Gewicht haben. Das gilt besonders für Frauen mit Typ-2-Diabetes, die zusätzlich eine arterielle Hypertonie oder eine Nephropathie oder beides aufweisen, wie Professorin Denise Feig von der Universität Toronto in Kanada belegen konnte (*Diabetes Care* 2022; 45:1532–9 (<https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/45/7/1532/147062/Determinants-of-Small-for-Gestational-Age-in-Women?redirectedFrom=fulltext>)).

Schwangere mit Typ-2-Diabetes haben immerhin in 10 bis 22 Prozent der Fälle auch eine arterielle Hypertonie. Darüber hinaus zeigten Untersuchungen an embryonalen Stammzellen von Dr. Linh Nguyen vom Stammzell- und Diabeteslabor der Universität Singapur, dass eine Metformin-Exposition ganz früh in der Schwangerschaft die Entwicklung der Beta-Zellen stören kann (*Diabetes* 2021;70:1689–1702 (<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/70/8/1689/137874/Metformin-Perturbs-Pancreatic-Differentiation-From>)). Er rät daher von hohen Metformin-Dosierungen bei Schwangeren ab.

## Unbekannte Effekte pleiotroper Wirkungen

Metformin senkt also nicht nur den Blutzucker, sondern entfaltet eine Fülle pleiotroper Wirkungen, deren kurz- und langfristige Folgen bei Schwangeren und ihren exponierten Kindern noch

ausbalanciert werden müssen. Metformin ist bei schwangeren Frauen überhaupt erst in den Blick geraten, als vor etwa 40 Jahren in Südafrika eine größere Anzahl übergewichtiger, meist Frauen der indigenen Bevölkerung damit behandelt und die Ergebnisse publiziert wurden. Dafür gab es einen einfachen Grund: Die Medikamente mussten selbst bezahlt werden, Insulin war teuer, Metformin billig. Damit war die Alternative für diese Frauen aus prekären Verhältnissen klar: lieber Metformin statt nichts. Diese Verhältnisse haben wir in Deutschland nicht. Es besteht eher die Gefahr, dass Metformin, weil so preisgünstig, nun großzügig „off label“ zum Einsatz kommt. Es mag dabei nur ein kleiner Trost sein, dass Metformin rezeptpflichtig ist.