



DDG ARBEITSGEMEINSCHAFT

Diabetes & Schwangerschaft

Zulassung von Metformin in der Schwangerschaft / nur bei Typ 2 Diabetes, nicht bei Gestationsdiabetes (GDM) und Polyzystischem Ovar-Syndrom (PCOS)

Im März 2022 wurde von der Europäischen Arzneimittelkommission Metformin in der Schwangerschaft zu gelassen. Die mediale Verbreitung dieser Information hat zu vielen Nachfragen geführt, u.a. ob dies jetzt auch auf die Anwendung bei Gestationsdiabetes (GDM) und Polyzystischem Ovar-Syndrom (PCOS) zutrifft. In der Fachinformation von „Glucophage“, Stand März 2022, findet sich unter 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit folgender Text: „Wenn es klinisch notwendig ist, kann die Verwendung von Metformin während der Schwangerschaft und in der perikonzeptionellen Phase zusätzlich oder als Alternative zu Insulin in Betracht gezogen werden“. Es fehlt der Hinweis der Zulassungsbeschränkung auf Fortführung der Metformintherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM). Bei schriftlicher Nachfrage bei der Firma „Merck“ erfolgte am 5.5. 22 diese Information: „Die Indikationen für Glucophage haben sich nicht geändert. Die Behandlung des reinen Gestationsdiabetes... liegt somit weiterhin außerhalb der behördlichen Zulassung. Die Weiterbehandlung eines Diabetes während der Schwangerschaft ist jedoch nun mit Glucophage zulässig, falls medizinisch angezeigt“. „Im Rahmen eines europäischen Worksharing-Verfahrens (WSP) wurde eine Zulassungserweiterung für Metformin-Produkte zur Anwendung während der gesamten Schwangerschaft in der EU erteilt. Dieses WSP mündet nicht in einem öffentlich zugänglichen Dokument der EMA, so dass wir Ihnen eine solche Quelle leider nicht als Referenz zur Verfügung stellen können.“

Die Zulassung beschränkt sich auf die Metformin-haltigen Präparate Glucophage® und Glucophage XR® (Metforminhydrochlorid mit sofortiger bzw. verlängerter Freisetzung) sowie Stigid® (Metforminembonat mit sofortiger Freisetzung). Zudem umfasst die Zulassung nur die Fortführung einer präkonzeptionell begonnenen Therapie bei Schwangeren mit T2DM. In solchen Fällen erfolgt die Anwendung nicht mehr als „off-label-use“, während dies für GDM und PCOS weiterhin bestehen bleibt. Die Zulassung erfolgte auf Antrag der Firma „Merck“ und beruht auf den Ergebnissen einer von ihr initiierten Studie über die kindlichen Langzeitauswirkungen nach Metformineinnahme in der Schwangerschaft bei GDM, T2DM und PCOS (Brand et al., BMJ 2022, DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002363), 80% der Frauen hatten einen GDM. Hier wurden Angaben aus dem finnischen Gesundheitsregister von 3965 Kindern mit Metforminexposition vs. 5372 mit Insulintherapie der Mutter und 899 mit Insulin plus Metformin ausgewertet, die zwischen 2004-2016 geboren wurden. Mittleres Follow-up-Alter betrug 3,5 Jahre bei Metformin, 2,4 bei Insulin und 5,5 bei Kombination.

Die bisherige Datenlage zum neonatalen und maternalen Kurzzeit-Outcome konzentrierte sich auf Anwendung bei GDM und zeigte einheitlich eine geringere LGA- und Hypoglykämie-Rate, schwangerschaftsinduziertem Hypertonus und verringerte Gewichtszunahme der Gewichtszunahme bei tendenziell erhöhter SGA-Rate (Butalia et al., Diabetic Med 2017). In einer Multicenter-Studie an Schwangeren mit T2DM, in der verblindet entweder Metformin oder Placebo zum Standard-Insulinregime gegeben wurde, war unter Metformin die LGA-Rate und das neonatale Bodyfett erniedrigt bei zweifach erhöhter SGA-Rate, bei der Mutter war die glykämische Einstellung besser, Insulinbedarf, Gewichtszunahme und Sectiorate verringert (Feig et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2020).



DDG ARBEITSGEMEINSCHAFT

Diabetes & Schwangerschaft

Das entsprach dem neonatalen Outcome bei Brandt (LGA 0,82, 95%CI 0,67-0,99; SGA 1,65, CI 1,16-1,31; neonatale Hypoglykämie 0,80, CI 0,72-0,89). Es lag keine Assoziation von Metformin mit dem primären kindlichen (Langzeit-) Outcome wie Adipositas, Hyperglykämie, Diabetes, Hypertonus, PCOS oder Schwierigkeiten in der motorischen und sozialen Entwicklung vor. Bei Kombination von Metformin mit Insulin ergab sich ein eher erhöhtes Risiko für LGA, Frühgeburtlichkeit und neonatale Hypoglykämien, auch in der Subgruppe von Schwangerschaften mit GDM. Dies wurde von den Autoren als „confounding“ Ergebnisse interpretiert, bedingt durch die schlechtere maternale glykämische Kontrolle.

Im Gegensatz zu den Kurzzeitdaten sind die bisherigen Langzeitdaten begrenzt. Dabei liegt keine eindeutige Evidenz für die Wirkung von Metformin auf den langfristigen Gewichtsverlauf von Kindern, die in utero exponiert waren, vor. Die bisherigen Studien mit höheren Fallzahlen im Alter bis zu 10 Jahren sowohl bei Anwendung bei PCOS (2 Studien) als auch GDM (3 Studien) zeigten kontroverse Ergebnisse in Bezug auf das erhöhte Risiko für kindliche Adipositas.

Im Auftrag des Boards der AG Diabetes und Schwangerschaft der DDG

Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf und Dr. Heinke Adamczewski