

## Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion: Keine Angst vor Metformin

### *Diabetics With Impaired Kidney Function: Don't Be Afraid of Metformin*

Mittel der Wahl für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes bleibt auch 2016 Metformin. Da die Substanz unverändert renal ausgeschieden wird, wurde bereits bei der Zulassung in den USA vor mehr als 20 Jahren die Warnung ausgesprochen, dass bei einer Einschränkung der Nierenfunktion die Gabe wegen des Risikos einer Laktatazidose kontraindiziert sei. Wörtlich heißt es: „Kontraindikation bei Nierenerkrankungen oder Funktionseinschränkungen – Serumkreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (Männer),  $\geq 1,4$  mg/dl (Frauen) oder erniedrigte Kreatininclearance“.

Diese Maßgaben sind auch heute noch aktuell.

Ein Cochrane-Review aus dem Jahre 2010 schätzt die Inzidenz einer Laktatazidose bei Metformingabe auf 1:23.000 – 30.000 Personenjahre – verglichen mit 1:18.000 – 21.000 Personenjahre bei anderen Diabetesmedikamenten.

Kürzlich erschien eine Arbeit amerikanischer und britischer Kliniker, welche die großen medizinischen Datenbanken über einen Zeitraum von 64 Jahren nach Publikationen über „Metformin bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung“ durchsucht haben. Eingeschlossen wurden

- 10 pharmakokinetische Studien,
- 20 Fallserien,
- 31 Beobachtungsstudien,
- 3 Metaanalysen,
- 1 Klinische Studie,
- ausgeschlossen waren u.a. Übersichten, Briefe an die Herausgeber oder Einzelfallberichte.

**Die Ergebnisse dieser systematischen Übersicht zeigen, dass bei Personen mit geringer bis mäßig-gradiger Einschränkung der Nierenfunktion (definiert als GFR zwischen 30–60 ml/min) die Laktatkonzentrationen nicht wesentlich erhöht waren.** Die Inzidenz einer Laktatazidose betrug über alle

CKD Stage	eGFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	Maximal Total Daily Dose, mg	Other Recommendations
1	$\geq 90$	2550	
2	60–<90	2550	
3A	45–<60	2000	Avoid if kidney function is or expected to become unstable. Consider more cautious follow-up of kidney function.
3B	30–<45	1000	Do not initiate therapy at this stage but drug may be continued. Avoid if kidney function is or expected to become unstable. Consider more cautious follow-up of kidney function.
4	15–<30	Do not use	
5	<15	Do not use	

CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate

**Tabelle** Possible Approach to Metformin Prescribing in the Setting of CKD. This strategy has not been evaluated or validated in a clinical trial; there are no data to support its efficacy, safety, or potential to improve clinical outcomes. [Inzucchi et al. 2014]

eingeschlossenen Studien zwischen 3:100.000 und 10:100.000 Personenjahre und lag damit nicht höher als bei Diabetikern ohne Metforminbehandlung.

Abgesehen von der Tatsache, dass es bis heute keine randomisierte, kontrollierte Studie zu dieser Fragestellung gibt, ist die vorliegende Arbeit nicht die erste, die sich der Thematik widmet. Erst kürzlich wurde eine Untersuchung aus Daten der britischen UK General Practice Database publiziert, die annähernd 224.000 mit Metformin therapierte Patienten mit knapp 35.000 Kranken verglich, die andere Diabetesmedikamente einnahmen. Bei einer GFR unter 60 ml/min wurde eine Hazard Ratio von 6,37 (95%-Konfidenzintervall 1,48–27,5) festgestellt. Problematisch war allerdings (neben den methodischen Fallstricken, die nicht-randomisierte Studien generell aufweisen können), dass bei über 25 % der Teilnehmer gar keine Nierenfunktionswerte vorlagen. Zudem zeigt die weite Spanne des 95%-Kon-

fidenzintervalls eine geringe Präzision dieser Resultate.

Die Autoren schlagen für die tägliche Praxis den in Tabelle 1 dargestellten Algorithmus vor. Zusätzlich ist es ratsam, bei bestimmten Situationen erhöhte Vorsicht walten lassen:

- Paralleltherapie mit NSAR, die selbst die Nierenfunktion einschränken können und (auch aus anderen, insbesondere kardiovaskulären Gründen) möglichst vermieden werden sollten
- Parallelbehandlung mit Diuretika, ACE-Hemmern bzw. Sartanen
- Behandlungsunterbrechung vor radiologischen Untersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln (Nierenfunktionskontrolle und ggf. Wiederaufnahme 48 Stunden nach Untersuchungs-ende).

Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA 2014; 312: 2668–2675