

## Diabetes Typ 2

## Metformin auch bei CKD geeignet

**Metformin wird über die Nieren ausgeschieden. In diesem Zusammenhang ergibt sich die Frage, ob das Antidiabetikum auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sicher angewendet werden kann. In einer retrospektiven Studie mit zwei grossen bevölkerungsbasierten Kohorten zeigte sich jetzt, dass Metformin bis zu einer eGFR von 30 ml/min/1,73<sup>2</sup> nicht mit einem erhöhten Risiko für eine Laktazidose verbunden ist.**

JAMA

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wird häufig kein Metformin (Glucophage® und Generika) verabreicht, weil befürchtet wird, dass es bei ihnen zu einer Akkumulation im Serum und infolgedessen zu einer Laktazidose kommen könnte. Von dieser Unsicherheit bezüglich der Anwendung könnten viele Personen betroffen sein. Bei etwa 20 Prozent aller Diabetes-Typ-2-Patienten beträgt die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) weniger als 60 ml/min/1,73<sup>2</sup>.

Eine aktuelle Studie (1) untersuchte nun die Verbindung zwischen einer Metforminbehandlung und der Azidoserate über das ganze Spektrum der eGFR-Werte und berücksichtigte dabei auch die Veränderung der eGFR-Stadien über die Zeit. Ausgewertet wurden die Daten einer gemeindebasierten Kohorte von 75 413 Patienten des Geisinger-Health-Systems.

Die Ergebnisse wurden in einer Replikationsanalyse anhand einer zweiten bevölkerungsbasierten Kohorte überprüft, deren Daten aus der Market-Scan-Datenbank stammten. An dieser Studie nahmen 67 578 Diabetes-Typ-2-Patienten teil, die erstmals Metformin erhalten hatten, sowie weitere 14 439 Patienten, die erstmals mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden.

#### **Azidoserisiko erst bei eGFR < 30 ml/min/1,73<sup>2</sup> erhöht**

In der Kohorte des Geisinger-Health-Systems betrug das durchschnittliche Alter 60,4 (SD [standard deviation]: 15,5) Jahre, und 51 Prozent der Teilnehmer waren Frauen. Im Verlauf eines medianen Follow-ups von 5,7 Jahren (Interquartilbereich: 2,5–9,9 Jahre) kam es zu 2335 Hospitalisierungen aufgrund einer Azidose.

Insgesamt war Metformin im Vergleich zu anderen Formen des Diabetesmanagements nicht mit einer erhöhten Azidoseinzidenz assoziiert (adjustierte Hazard-Ratio [aHR]: 0,98; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,89–1,08). Bei einer eGFR von 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (aHR: 1,16; 95%-KI: 0,95–1,41) und bei einer eGFR von 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (aHR: 1,09; 95%-KI: 0,83–1,44) wurde ebenfalls keine erhöhte Azidoseinzidenz beobachtet. Das Azidoserisiko erhöhte sich erst, wenn die eGFR weniger als 30 ml/min/1,73<sup>2</sup> (aHR: 2,07; 95%-KI: 1,33–3,22) betrug.

Diese Ergebnisse blieben auch nach einem rechnerischen Abgleich für die Einnahme anderer Medikamente wie Diuretika, RAAS-(Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-)Inhibitoren, Statine, nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), Insulin und andere Antidiabetika konsistent. Bei einer eGFR von 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> betrug die aHR 1,13 (95%-KI: 0,85–1,49). Bei einer eGFR unter 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag die aHR dann bei 2,21 (95%-KI: 1,42–3,44).

Sowohl bei Metforminanwendern als auch bei Patienten, die kein Metformin einnahmen, war die Abnahme der eGFR selbst mit einer Zunahme der Azidoseinzidenz verbunden. Die Inzidenz nahm von 4 Ereignissen pro 1000 Personenjahre bei einer eGFR von 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf 24 Ereignisse pro 1000 Personenjahre bei einer eGFR unter 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zu.

Im eGFR-Bereich von 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> blieben die Ergebnisse auch konsistent beim Vergleich zwischen Metforminneuanwendern und Sulfonylharnstoffneuanwendern (aHR: 0,77; 95%-KI: 0,29–2,05) sowie beim Ver-

gleich von Metformin und anderen Antidiabetika in Propensity-Matched-Kohorten (aHR: 0,71; 95%-KI: 0,45–1,12) und bei Ausschluss von Personen, die bei Studienbeginn Insulin angewendet hatten (aHR: 1,16; 95%-KI: 0,87–1,57).

Ähnliche Ergebnisse wurden in der Replikationsstudie beobachtet. In der Market-Scan-Kohorte war Metformin in der eGFR-Kategorie von 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mit einem ähnlichen Azidoserisiko verbunden wie ein Sulfonylharnstoff (aHR: 0,86; 95%-KI: 0,37–2,01).

#### **Kommentar**

Der Autor des Editorials (2) weist darauf hin, dass die eGFR im Bereich zwischen 30 und 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mehrfach bestimmt werden sollte, da eine Einzelmessung nicht genau genug sein könnte. Während einer Metforminbehandlung sollten Patienten, bei denen ein erhöhtes Dehydratationsrisiko aufgrund von Komorbiditäten oder der gleichzeitigen Einnahme anderer Medikamente (z.B. SGLT-[Natrium-Glukose-Kotransporter]-2-Inhibitoren, Diuretika) vorliegt, sorgfältig im Hinblick auf Symptome und eine Verschlechterung der Nierenfunktion überwacht werden. ▲

#### **Petra Stölting**

##### Quellen:

1. Lazarus B et al.: Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: a community-based cohort study. JAMA Int Med 2018; online 4 June 2018.
2. Good CB, Pogach LM: Should metformin be first-line therapy for patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease? JAMA Int Med 2018; online 4 June 2018.

Interessenlage: Zu 1): 1 der 10 Autoren der referierten Studie ist in verschiedenen Beratungsgremien tätig. Zu 2): Der Kommentator erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.