



Berlin, den 27.07.2022

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGGG e.V. (AGG)

zur

Zulassung von Metformin in der Schwangerschaft

Im März 2022 wurde von der Europäischen Arzneimittelkommission Metformin in der Schwangerschaft zugelassen. Die mediale Verbreitung dieser Information hat zu vielen Nachfragen geführt, ob dies jetzt auch die Anwendung bei GDM und 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“.*

Nur bei Typ-2-Diabetes, nicht bei GDM und PCOS

Es fehlt der Hinweis der Zulassungsbeschränkung auf Fortführung der Metformintherapie bei Typ-2-Diabetes. Bei schriftlicher Nachfrage bei der Firma Merck erfolgte am 05. Mai 2022 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, sodass wir Ihnen eine solche Quelle leider nicht als Referenz zur Verfügung stellen können.“*

Die Zulassung beschränkt sich zudem auf die metforminhaltigen Präparate Glucophage® und Glucophage XR® (Metforminhydrochlorid mit sofortiger bzw. verlängerter Freisetzung) sowie Stagid® (Metforminembonat mit sofortiger Freisetzung). Zudem umfasst die Zulassung nur die Fortführung einer präkonzeptionell begonnenen Therapie bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes. In



solchen Fällen erfolgt die Anwendung nicht mehr als „off-label-use“ während dies für Gestationsdiabetes und PCOS weiterhin bestehen bleibt. Die Zulassung erfolgte auf Antrag von Merck und beruht auf den Ergebnissen einer von Merck initiierten Studie über die kindlichen Langzeitauswirkungen nach Metformineinnahme in der Schwangerschaft bei GDM, Typ-2-Diabetes und PCOS (Brand 2022, BMJ, DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002363). Hier wurde Angaben aus dem finnischen Gesundheitsregister von 3.965 Kindern mit Metforminexposition vs. 5.372 mit alleiniger Insulintherapie der Mutter und 899 mit Insulin plus Metformin ausgewertet, die zwischen 2004 und 2016 geborenen wurden. Mittleres Alter betrug 3,5 Jahre bei Metformin und 2,4 bei Insulin und 5,5 bei Kombination.

Die bisherige Datenlage zum neonatalen Outcome (Kurzzeit-Auswirkungen) konzentriert sich auf Anwendung bei GDM und zeigt einheitlich eine geringe LGA und Hypoglykämie-Rate und verringerter Gewichtszunahme der Mutter bei tendenziell erhöhter SGA-Rate (Butalia, 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). 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 zeigte sich keine Assoziation vom Metformin mit den primären Outcomeparametern (Langzeitfolgen) wie Adipositas, Hyperglykämie, Diabetes, Hypertonus, PCOS oder Schwierigkeiten in der motorischen und sozialen Entwicklung. Bei Kombination von Metformin mit Insulin ergab sich jedoch eher ein ungünstiges Outcome, dies galt auch für die 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 neonatalen Daten sind die bisherigen Langzeitdaten begrenzt und es 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) zeigen kontroverse Ergebnisse in Bezug auf das erhöhte Risiko für kindliche Adipositas.

Die Stellungnahme wurde von der AGG-Sektionssprecherin für Diabetes/Adipositas, Prof.in Ute Schäfer-Graf (Berlin) verfasst.