

DIABHYCAR* – mit niedrigdosiertem Ramipril (1,25 mg/Tag) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und pathologisch erhöhter Eiweißausscheidung im Urin.² 4.912 durchschnittlich 65 Jahre alte normotone (44%) und hypertone (56%) Patienten mit Mikro- (74%) oder Makroalbuminurie (26%) werden aufgenommen und im Median vier Jahre lang beobachtet. Die bekannte Diabetesdauer beträgt durchschnittlich zehn Jahre, der HbA_{1c}-Wert liegt im Mittel bei 7,8% und der Blutdruck bei 145/82 mmHg. Ramipril senkt den Blutdruck nach zwei Jahren im Vergleich zu Placebo um 2,4/1,1 mmHg. Der ACE-Hemmer reduziert tendenziell die Albuminurie, hat aber keinen Einfluss auf den primären Endpunkt, einer Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Nierenversagen. In der Ramiprilgruppe kommt es bei 14,8% der Patienten zu einem primären Ereignis, unter Placebo bei 15,3%. In der Subgruppe der zu Studienbeginn normotonen Patienten, zu der auf Grund des in der Studie definierten Grenzwerts für Hypertonie (RR > 140/90; vgl. WHO: RR ≥ 140/90) auch einige hypertensive Patienten gerechnet sein dürften, erleiden unter Verum 12,9% ein primäres Ereignis im Vergleich zu 12,3% unter Placebo; in der hypertonen Gruppe sind es 16,3% vs. 17,7%. Insgesamt berichten 24,9% der Patienten unter Ramipril und 22,4% unter Placebo über unerwünschte Wirkungen, die zum Absetzen der Medikation zwingen.

■ **Trotz Reduktion einer pathologisch erhöhten Eiweißausscheidung im Urin hat eine ACE-Hemmung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes keinen günstigen Einfluss auf kardiovaskuläre und renale Komplikationen.**

■ **Bei Patienten mit Diabetes und normalen Blutdruckwerten ist unabhängig von der Höhe der Eiweißausscheidung eine Therapie mit ACE-Hemmern unnötig und steigert die Nebenwirkungsrate.**

(R = randomisierte Studie)

1 Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V.: Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Stand Nov. 2003; <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/ihyp01.htm#5.4> (Zugriff: 4. März 2004)

R 2 MARRE, M. et al.: BMJ 2004; **328**: 495-9

Korrespondenz

METFORMIN (GLUCOPHAGE U.A.) VOR OPERATIONEN ABSETZEN?

Die 48-stündige Karenz von Metformin (GLUCOPHAGE u.a.) vor Allgemeinanästhesie wird immer wieder kontrovers diskutiert. Das Spektrum reicht von den Leitlinien-orientierten Hardlinern bis hin zu der Feststellung, dass die ganze Karenzdiskussion ein historischer Irrtum aus der Phenformin-Ära sei... Auch in unserem Haus gibt dieses Thema gelegentlich Anlass zu interkollegialen Diskussionen...

Dr. med. W. OERTEL
D-23769 Stadt Fehmarn
Interessenkonflikt: keiner

Aufgrund seiner mortalitätssenkenden Wirksamkeit in der UKPDS-34-Studie (a-t 1998; Nr. 10: 88-90) haben die Verordnungen des Biguanids Metformin (GLUCOPHAGE u.a.) in Deutschland beträchtlich zugenommen (1996: 119,3 Mio. definierte Tagesdosierungen [DDD]; 2002: 271,6 Mio. DDD).¹ Zunehmend werden daher Anästhesisten bei Narkoseplanungen mit Metformin-vorbehandelten Patienten konfrontiert.

Als seltene, jedoch potenziell tödlich verlaufende unerwünschte Wirkung des Metformins gilt die Laktatazidose (Häufigkeit: 0,03 /1.000 Patientenjahre, Letalität 50%).² Begünstigende Faktoren für eine Laktaterhöhung wie z.B. Niereninsuffizienz gelten daher als Kontraindikation. Der Hinweis in der Fachinformation,³ dass Metformin „48 Stunden vor chirurgischen Eingriffen unter Vollnarkose abgesetzt werden“ sollte, ist allerdings verwirrend. Entscheidend für das Ri-

* DIABHYCAR = non-insulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria, cardiovascular events and ramipril

siko der Laktatazidose ist nicht die Allgemeinanästhesie, sondern die Möglichkeit einer intraoperativ auftretenden Gewebshypoxie mit Laktaterhöhung. Diese Gefahr besteht auch bei anderen Anästhesieverfahren. Die US-amerikanische Fachinformation zu GLUCOPHAGE erscheint uns plausibler: Danach muss Metformin bei elektiven Eingriffen abgesetzt werden, bis die Patienten wieder Nahrung zu sich nehmen können und die Nierenfunktion normal ist. Ausgenommen werden lediglich kleine Eingriffe ohne Unterbrechung der Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr.⁴ Auch dem BfArM ist die Widersprüchlichkeit des Warnhinweises mittlerweile aufgefallen: Eine Überarbeitung der Fachinformation ist offenbar geplant.⁵

In den letzten Jahren wird der Zusammenhang zwischen Metformin und dem Auftreten einer Laktatazidose zunehmend infrage gestellt.⁶ Dies wird unter anderem mit pharmakodynamischen Unterschieden zum Biguanid Phenformin (früher DIPAR u.a.) begründet, das wegen häufiger Laktatazidosen aus dem Handel gezogen werden musste (a-t 1991; Nr. 3: 32). Zudem korreliert die Höhe der Metformin-Spiegel nicht mit der Prognose von Patienten mit Laktatazidose. In klinischen Studien mit Metformin mit insgesamt mehr als 12.000 Patienten werden keine Laktatazidosen beschrieben.⁷ Dies weist aber lediglich darauf hin, dass bei Beachtung der Kontraindikationen und unter Studienbedingungen das Risiko sehr gering ist.

Gut dokumentierte Einzelberichte stützen jedoch einen ursächlichen Zusammenhang. Vielfach wird die Komplikation durch Missachtung von (unter Umständen passager auftretenden) Kontraindikationen (oftmals Niereninsuffizienz) begünstigt, aber auch Intoxikationen mit Metformin führen zur Laktatazidose.⁸ Die Zahl der in Deutschland gemeldeten Spontanberichte ist mit 20 bzw. 19 in den Jahren 2002 und 2003⁹ gering. Aufgrund der unzureichenden Meldefrequenz sowie der unspezifischen Symptomatik mit Gefahr der Fehldeutung ist jedoch von einer hohen Dunkelziffer auszugehen.

■ **Das Biguanid-Antidiabetikum Metformin (GLUCOPHAGE u.a.) sollte unabhängig vom Anästhesieverfahren vor elektiven Eingriffen abgesetzt werden, wenn eine Gewebshypoxie möglich erscheint.**

■ **Die zur Zeit in die Fachinformation aufgenommene Vorschrift ist verwirrend und muss dringend im Sinne der US-amerikanischen Vorschriften präzisiert werden.**

(M = Metaanalyse)

- 1 SCHWABE, U. (Hrsg.): „Arzneiverordnungs-Report 97“, Fischer, Stuttgart 1997, Seite 101 und SCHWABE, U., PAFFRATH, D. (Hrsg.): „Arzneiverordnungs-Report 2003“, Springer, Berlin 2004, Seite 222
- 2 HOWLETT, H.C.S. et al.: Drug Safety 1999; **20**: 489-503
- 3 Merck: Fachinformation GLUCOPHAGE 500/850/1000 mg; Stand Okt. 2002
- 4 US-amerikanische Produktinformation GLUCOPHAGE, Stand Apr. 2003
- 5 BfArM: Schreiben vom 5. März 2004
- 6 SCHERBAUM, W.A.: Dtsch. Med. Wochenschr. 2001; **126**: 607
- M 7 SALPETER, S.R. et al.: Arch. Intern. Med. 2003; **163**: 2594-2602
- 8 ORBAN, J.C. et al.: Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2003; **22**: 461-5
- 9 Arzneimittelkommission d. dtsh. Ärzteschaft: Schreiben vom 3. Febr. 2004

KREBSRISKO DURCH INSULINANALOGA

Nach einer Gesundheitssendung haben sich mehrere Kunden nach der höheren Krebsinzidenz bei der Anwendung neuer Insuline erkundigt (HUMALOG, LANTUS). Kennen Sie Studien oder haben Sie Informationen über diese Nebenwirkung?

P. SEEMANN (Apotheker)
D-12205 Berlin
Interessenkonflikt: keiner

Insulinaloga stehen seit langem im Verdacht, das Zellwachstum, auch das von Krebszellen, zu fördern (a-t 2000; **31**: 108). Bei dem bereits in Humanversuchen verwendeten Kunstinsulin B10Asp wurden weitere Studien abgebrochen, da bei Ratten gehäuft Brustkrebs aufgetreten war.¹ Als Ursache für das mitogene und möglicherweise auch kanzerogene Potenzial von Insulinaloga gilt ihre strukturelle Ähnlichkeit mit dem Insulin-like growth factor (IGF-1), einem starken Mitogen und Kanzerogen. IGF-1 fördert das Wachstum von

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Metformin: GLUCOPHAGE (A, CH)