

## Metformin bei elektiven chirurgischen Eingriffen

Metformin ist ein Biguanid, das seit mehr als 50 Jahren zur Therapie des Diabetes mellitus zugelassen ist. Die Substanz liegt bei physiologischem pH als Kation vor. Metformin ist im menschlichen Körper stabil und wird schnell und unverändert im Urin ausgeschieden. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme beträgt 50-60%. Nach ca. 3 Stunden ist ein Spitzenplasmaspiegel messbar, und nach 24 Stunden ist Metformin im Plasma nicht mehr nachweisbar. In speziellen Geweben findet eine Anreicherung von Metformin statt. So ist z.B. die Eliminationshalbwertszeit in Erythrocyten nach einer Einzelgabe sechsmal höher als im Plasma. Genetische Faktoren beeinflussen die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik, aber auch Interaktionen mit anderen Pharmaka.

Der Wirkmechanismus der Substanz ist bis heute nicht voll erklärt. Wahrscheinlich beruht er auf drei Mechanismen: **1.** Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und Glykogenolyse. **2.** Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung. **3.** Verzögerung der intestinalen Glukoseaufnahme. Im Gegensatz zu anderen Antidiabetika führt die Therapie mit Metformin nicht zu Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Als Kontraindikationen werden in der Fachinformation eine Unverträglichkeit gegen den Wirkstoff, diabetische Ketoazidose, diabetisches

## Metformin in elective surgery

Ch. Goeters

Koma, Nierenversagen oder Störungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) benannt. Des Weiteren sollte Metformin bei akuten oder chronischen Erkrankungen, die mit einer Gewebhypoxie einhergehen, z.B. kardiale und respiratorische Insuffizienz, akuter Myokardinfarkt und Schock sowie bei Leberinsuffizienz und Alkoholintoxikation, nicht appliziert werden. Die Hersteller empfehlen, grundsätzlich 48 Stunden vor chirurgischen Eingriffen und vor Kontrastmittelgabe Metformin abzusetzen.

Metformin ist heute das primäre Therapeutikum für den Typ2-Diabetiker, wenn mit diätetischen Maßnahmen und Lebensstiländerungen eine Regulation der Glukose im Plasma nicht zu erzielen ist. In der Auswertung von großen Datensätzen konnten positive Effekte auf das Langzeitoutcome von Typ2-Diabetiker im Vergleich zu anderen Antidiabetika nachgewiesen werden [1,2]. Es wurden Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall, Tumorerkrankung, Neuropathie, Augen- und Nierenkomplikationen ausgewertet. Für den klinischen Alltag resultiert hieraus eine widersprüchliche Situation. Aufgrund der pleiotropen Effekte sollte Metformin großzügig bei Typ2-Diabetikern eingesetzt werden, jedoch weisen viele ältere Patienten Komorbiditäten insbesondere eine chronische Niereninsuffizienz als führende Kontraindikation gegen diese Substanz auf [3].

### Schlüsselwörter

Metformin – Laktazidose – Diabetes Mellitus Typ 2

### Keywords

Metformin – Acidosis, lactic – Diabetes Mellitus Type 2

## Laktazidose

Phenformin und Buformin, lipophile Biguanidine, wurden vor Jahren wegen der erhöhten Inzidenz einer Laktazidose aus dem Handel genommen. Auch unter einer Metformintherapie kann in seltenen Fällen eine Laktazidose vorkommen. Es müssen verschieden Konstellationen differenziert werden [3]:

1. Metformin-induzierte Laktazidose
2. Metformin-assoziierte Laktazidose
3. Laktazidose unabhängig von Metformin.

Die Metformin-induzierte Laktazidose ist sehr selten. Akkumulation von Metformin kann im Rahmen eines akuten Nierenversagens zu einer schweren Laktazidose führen. Die Prognose einer Metformin-induzierten Laktazidose ist günstig einzuschätzen [4]. Weit häufiger ist eine ursächliche Zuordnung der Laktazidose zur Metformineinnahme nicht eindeutig möglich. Art und Anzahl der Triggerfaktoren für eine Laktazidose (z.B. Sepsis, Mehrfachintoxikation, Organversagen) haben entscheidenden Einfluss auf die Mortalität [5]. Vom pH und der Laktatkonzentration lässt sich keine Aussage bezüglich Ursache und Prognose treffen. Eine Metformin-unabhängige Laktazidose hat eine schlechte Prognose [4]. Herzkreislaufversagen, Sepsis, Schock oder Organversagen sind führende Ursachen einer Laktazidose.

## Konsequenzen für die tägliche Praxis

Ein Patient mit Diabetes Typ 2 mit stabilen Vitalfunktionen ohne Einschränkung der Nierenfunktion sollte bis zum Vorabend des Eingriffs Metformin einnehmen. Die Stabilität der Blutzuckereinstellung hat eine hohe Priorität. Die pleiotropen Effekte des Metformins können darüber hinaus perioperativ protektive Effekte haben. Risiken einer Metforminakkumulation sind zu vernachlässigen. Perioperativ konnte bei Patienten, die sich einer elektiven kardiovaskulären Bypassoperation unterzogen, keine negativen Effekte durch eine perioperative Metformineinnahme gefunden werden [6,7].

Problematisch erscheint die Metformintherapie bei Patienten mit stabiler, chronisch eingeschränkter Nierenfunktion [3]. Auch bei diesen Patienten ist grundsätzlich eine Therapie mit Metformin möglich, jedoch gibt es hierfür keine etablierten Richtlinien [3]. Eine engmaschige Überwachung der Organfunktionen und reduzierte Dosen sind erforderlich. Medikamenteninteraktionen und Komorbiditäten müssen berücksichtigt werden. Bei reduzierten präoperativen Voruntersuchungen und steigender Prävalenz von Kontraindikationen gegenüber Metformin in einer alternden Gesellschaft ist die Sicherheit einer perioperativen Applikation von Metformin fragwürdig. Verlässliche Surrogatparameter zur Beurteilung fehlen bisher.

## Fazit

**Bei Patienten mit stabilen Vitalfunktionen ohne Kontraindikationen gegen Metformin sollte die Therapie bis zum Vorabend der Operation fortgeführt und frühzeitig mit der Nahrungsaufnahme postoperativ – wenn möglich am Operationstag – weitergeführt werden. Immer dann, wenn Kontraindikationen gegen eine Metformintherapie vorliegen, sollte eine Metformintherapie unterbrochen werden. In Grenzbereichen, bei stabilen Vitalfunktionen und bei kleinen operativen Eingriffen kann nach sorgfältiger individueller Nutzen/Risiko-Abwägung die perioperative Weiterführung einer Metformintherapie erfolgen.**

## Literatur

1. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR: Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:601-610
2. Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL: Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2013;98:668-677

3. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME: Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int* 2014
4. Friessecke S, Abel P, Roser M, Felix SB, Runge S: Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care* 2010;14:R226
5. Kajbaf F, Lalau JD: The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:22
6. Duncan AI, Koch CG, Xu M, Manlapaz M, Batdorf B, Pitas G, Starr N: Recent metformin ingestion does not increase in-hospital morbidity or mortality after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2007;104:42-50
7. Baradari AG, Habibi MR, Khezri HD, Aarabi M, Khademloo M, Jalali Z, Ghafari R: Does high-dose metformin cause lactic acidosis in type 2 diabetic patients after CABG surgery? A double blind randomized clinical trial. *Heart International* 2011;6:e8.

## Korrespondenzadresse

**Priv.-Doz. Dr. med.  
Christiane Goeters**



Klinik für Anästhesiologie,  
operative Intensivmedizin  
und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Geb. A1  
48161 Münster, Deutschland  
Tel.: 0251 83-45010/-47255  
E-Mail: goeters@uni-muenster.de