

Stellungnahme der OEGGG zur Anwendung von Metformin in der Schwangerschaft

**Klinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und Gynäkologische Endokrinologie,
Kepler Universitätsklinikum Linz**

OA Dr. Gerald Bräutigam

**Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale
Medizin, Medizinische Universität Wien**

Priv.-Doz. Dr. Christian Göbl
Univ.-Prof. Dr. Herbert Kiss

**Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Medizinische Universität Graz**

Dr. Eva Magnet
Univ.-Prof. Mila Cervar-Zivkovic
o. Univ.-Prof. Dr. Uwe Lang

**Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Medizinische Universität Innsbruck**

OÄ Dr. Angela Ramoni

**Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Paracelsus Medizinische
Universität Salzburg**

OÄ Dr. Dagmar Wertaschnigg

Einleitung

Die Schwangerschaft stellt eine außergewöhnliche Belastungssituation für den weiblichen Stoffwechsel dar [1, 2]: Beginnend mit der zweiten Schwangerschaftshälfte sinkt die Insulinsensitivität der Mutter bis zu 60%. Kann dieser Prozess nicht ausreichend kompensiert werden, kommt es zur Manifestation eines Gestationsdiabetes (GDM). Die Diagnose GDM wird nach Einführung der strengeren Diagnosekriterien nach IADPSG (International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups) Empfehlungen und dem verpflichtend im Mutter Kind Pass vorgesehenen OGTT häufiger gestellt [3, 4]. Unter Anwendung der IADPSG Grenzwerte liegt die Inzidenz in den Zentren der HAPO Studie zwischen 9.3 und 25.5% [5]. Zu den wichtigsten Komplikationen zählen fetale Makrosomie, neonatale Hyperinsulinämie und Hypoglykämie, ein erhöhtes Risiko für Schulterdystokie und Kaiserschnitt sowie für eine nachteilige fetale Stoffwechselprogrammierung mit späterer Entwicklung von Übergewicht und Diabetes [6-9]. Die Problematik verschärft sich bei Vorliegen eines bereits präkonzeptionell bestehenden Diabetes, welcher bei schlecht eingestellter Stoffwechsellage auch mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko assoziiert sein kann [10, 11]. Auf maternaler Seite sind ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie in der betroffenen Schwangerschaft [12], sowie ein erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung von Typ 2 Diabetes [13, 14] und kardiovaskuläre Erkrankungen [15, 16] zu erwähnen.

Im Rahmen randomisierter Studien konnte gezeigt werden, dass fetale Komplikationen durch eine rechtzeitige und optimale Therapie deutlich verbessert werden können [17, 18]. Allerdings ist in ca. 30% der Fälle eine konservative Therapie mittels Diät und Lebensstilmodifikation nicht ausreichend und eine pharmakologische Intervention indiziert [19, 20]. Diese besteht traditionellerweise in

Form einer Insulintherapie mit erheblichen Einschnitten in die Lebensweise der Betroffenen (bedingt durch die Notwendigkeit einer exakten Balancierung von Insulinapplikation, Nahrungszufuhr und Bewegung) sowie einem ungünstigen Nebenwirkungsprofil in Form von Gewichtszunahme (mit weiterer Verschlechterung der Insulinsensitivität) und dem Risiko von Hypoglykämien [21]. Daher wird in den letzten Jahren zunehmendes Augenmerk auf orale Antidiabetika gelegt. Insbesondere Metformin zeichnet sich als potentielle Alternative zu Insulin ab und wird zunehmend im klinischen Alltag eingesetzt [20]. Es fördert die Insulinsensitivität von Leber und Muskel, hemmt die hepatische Glukoneogenese sowie die intestinale Glukoseresorption [22] und gilt (nach Lebensstilmodifikation) als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von Typ 2 Diabetes [23]. Rezent ist erstmalig 2016 Metformin zur Therapie des GDM als firstline Therapie in die NICE guidelines eingegangen [24].

Im Folgenden wird die aktuelle Datenlage zu Metformin zusammengefasst. Weiters werden die Schlussfolgerungen der einzelnen Fachgesellschaften dargelegt und abschließend die Anwendung von Metformin in der Schwangerschaft bewertet.

Schwangerschaft und Schwangerschaftsoutcome

Anwendung bei Gestationsdiabetes und Typ 2 Diabetes

Die MiG (Metformin in Gestational Diabetes) Studie ist die bislang größte und aussagekräftigste Untersuchung zur Bewertung von Metformin in der Schwangerschaft [25]: In dieser randomisierten Studie erhielten insgesamt 751 Frauen mit Gestationsdiabetes zwischen der 20. und 33. Schwangerschaftswoche eine Therapie mit Insulin oder Metformin (bis 2500 mg/d). Bei vergleichbarer

neonataler Gesamtmorbidität (primärer Studienendpunkt) wurden schwere neonatale Hypoglykämien (<28.8 mg/dl) in der Metformin Gruppe signifikant seltener beobachtet (3.3% vs. 8.1%). Daneben zeigten Patientinnen unter Metformin schon nach kurzzeitiger Therapie niedrigere postprandiale Glukosewerte und eine geringere Gewichtszunahme im Schwangerschaftsverlauf (Gewichtszunahme für Schwangere unter Metformin vs. Insulin: 0.4 vs. 2.0 kg zwischen Studieneinschluss und 36. bzw. 37. Schwangerschaftswoche). In 46.3% der Patientinnen unter Metformin war eine zusätzliche Insulintherapie für eine optimale Blutzuckereinstellung nötig, jedoch war der Insulinbedarf in dieser Gruppe signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe (42 IU vs. 50 IU maximaler Gesamtinsulinbedarf pro Tag). Schwerwiegende Nebenwirkungen waren unter Metformin nicht zu beobachten (etwa 10% der Patientinnen zeigten gastrointestinale Beschwerden), jedoch zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit (nicht iatrogen) unter der 37. Schwangerschaftswoche (12.1% vs. 7.6%). In Bezug auf die mittlere Schwangerschaftsdauer aus klinischer Sicht unterschieden sich die Gruppen nur marginal (38.2 vs. 38.5 Wochen). Weiters wurden Einflüsse auf den Vitamin B12 Spiegel (stärkerer Abfall von Gesamt Vitamin B12 unter Metformin) [26] und Triglyzeride [27] beschrieben. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen bleibt allerdings unklar. Im Rahmen der MiG Studie wurde zusätzlich die Zufriedenheit der Patientinnen mit der ihnen verordneten Therapie erhoben [25]: Ein Großteil der Frauen unter Metformin (76.6%) gab an diese Therapie bei Bedarf auch in einer zukünftigen Schwangerschaft wieder anwenden zu wollen. Hingegen war die Zufriedenheit der Patientinnen unter Insulin deutlich geringer (27.2%).

Der Effekt von Metformin wurde in weiteren randomisierten Studien an Frauen mit GDM [28-32] bzw. präkonzeptionellem Typ 2 Diabetes [33, 34] untersucht. Ein rezentestes systematisches Review fasst die Daten von insgesamt vierzehn Arbeiten

in der Schwangerschaft zusammen und bestätigt Vorteile von Metformin bzgl. perinataler Morbidität (Risikoreduktion für neonatale Hypoglykämie, Makrosomie, intensivmedizinische Betreuung des Neugeborenen) sowie geringerer mütterlicher Gewichtszunahme und deutet zusätzlich auf ein niedrigeres Risiko für schwangerschaftsinduzierte Hypertonie hin [35]. Ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit konnte im Rahmen dieser Metaanalyse nicht festgestellt werden. Ein signifikanter Einfluss von Metformin auf spontane oder Oxytocin induzierte Uteruskontraktilität wurde auch im experimentellen Studiendesign nicht beobachtet [36].

Prophylaktische Anwendung bei Adipositas

Eine rezente Placebo kontrollierte Studie (randomisiert, doppelblind) mit adäquater Fallzahl (n=400) untersuchte den Effekt von Metformin in nichtdiabetischen Schwangerschaften mit präkonzeptioneller Adipositas (BMI >35) [37]. Dabei zeigte die Metformin Gruppe eine geringere Gewichtszunahme (4.6 vs. 6.3 kg) aber auch eine geringere Inzidenz von Präeklampsie (3.0 vs. 11.3%). Das Geburtsgewicht des Neugeborenen (primärer Studienendpunkt), die Inzidenz von Gestationsdiabetes oder fetale Komplikationen waren nicht unterschiedlich. In einer zweiten Studie mit vergleichbarem Studiendesign konnten diese Vorteile einer prophylaktischen Metformingabe nicht gezeigt werden [38].

Plazentagängigkeit und Follow-up

Metformin ist plazentagängig und erreicht den Fetus in einer relevanten Dosis. In Plazentaperfusionsstudien wurde der Transfer von Metformin über die Plazenta

zweiseitig, sowohl materno – fetal als auch feto – maternal nachgewiesen [39-41]. Ebenso wurden verschiedene Transportenzyme identifiziert [42, 43], durch die es zu beachtlich hohen Plasmaspiegeln von Metformin beim Kind kommt.

Die Pharmakokinetik von Metformin wird durch schwangerschaftsassozierte Modifikationen der glomerulären Filtrationsrate und des tubulären Transportes der Niere der Mutter verändert und kann anhand der Kreatinin Clearance abgeschätzt werden [44]. So wurden die Plasmakonzentrationen von Metformin bei der Mutter im Verlauf der Schwangerschaft zumeist niedriger gemessen als postpartal [44, 45]. Im Vergleich dazu werden die Plasmakonzentrationen beim Kind mit 50-70%, vereinzelt über dem mütterlichen Plasmaspiegel liegend, angegeben [46, 47]. Somit käme der Metformintherapie in der Schwangerschaft nicht nur eine kurzfristige Bedeutung in der Behandlung des Gestationsdiabetes zu, sondern hätte im Sinne einer intrauterinen Therapie auch Langzeit Auswirkungen auf das Kind.

Die bislang größte klinische Studie bei Menschen über die Auswirkungen der pränatalen Metforminexposition auf das Kind ist das MiG TOFU trial (Metformin in Gestational Diabetes: the offspring follow – up [48]). In dieser 2 Jahres Nachbeobachtung der MiG Studie wurden 318 Kinder in Bezug auf ihre Körperzusammensetzung nachkontrolliert. Im Vergleich zeigten Kinder aus der Metformin Gruppe einen höheren subcutanen Fettanteil, wobei der Anteil der Gesamtfettmasse in beiden Gruppen gleich hoch lag. Dies ist eine bedeutende Erkenntnis aus der klinischen Studie, da Größe und Lokalisation der Fettzellen einen wichtigen prädiktiven Faktor zur Entwicklung von Insulinresistenz und unerwünschten metabolischen Auswirkungen der Adipositas im weiteren Leben haben. Ein hoher viszeraler Fettanteil ist mit dem metabolischen Syndrom, sowie Typ 2 Diabetes vergesellschaftet. Die Ergebnisse dieser Studie könnten dahingehend interpretiert werden, dass die intrauterine Metforminexposition mit einer günstigeren

Fettverteilung in der weiteren kindlichen Entwicklung einhergeht.

Eine weitere follow up Studie aus dem MiG trial (zwei Jahre nach Entbindung) zeigt in Bezug auf den systolischen und diastolischen Blutdruck keine Unterschiede in den beiden Gruppen [49].

Weitere klinische Studien zeigten bei Kindern im Alter von 18 Monaten, bzw. 2 Jahren keinen Unterschied in der kognitiven -, der Sprach – und der motorischen Entwicklung [50, 51]. Fehlbildungen induziert durch Metformin bei Anwendung in der Frühschwangerschaft wurden nicht beobachtet [52].

Weitere, in Tiermodel Studien beobachtete, positive Effekte von Metforminexposition in der Pränatalperiode sind:

- Eine günstige Beeinflussung des fetalen Metabolismus bei maternaler „highfat Diät“ [53];
- Eine Vermehrung der beta Zell Masse im sich entwickelnden fetalen Pankreas, was wiederum zu einem verminderten Risiko für die Entwicklung eines T2DM im späteren Leben führt [54];
- Eine Reduktion von fetaler und plazentarer Zytokine Produktion, insbesondere mit Adipositas und metabolischen Syndrom assoziierter systemischer Entzündungsreaktion [55];
- Über die Regulation des IGF-1 Wachstumshormons mit einem positiven Effekt auf die Krebsprävention, einer Verlangsamung des Alterungsprozesses und einer Verlängerung der Lebenszeit bei männlichen, jedoch nicht bei weiblichen Mäusen [56];
- Metformin wirkt protektiv gegen Diabetes assoziierte Fehlbildungen, insbesondere Neuralrohrdefekte [57, 58]

Diskussion aktueller Leitlinien

Die aktuellen NICE (2016) Empfehlungen zur Behandlung von GDM empfehlen die Einleitung einer Metformin Therapie, wenn die empfohlenen Grenzwerte nach Lebensstilmodifikation nicht erreicht werden können [24]. Auch die ACOG erkennt Insulin und orale Therapie als gleichwertig an [59]. Dagegen zeigt sich die Endocrine Society (2013) in Bezug auf Metformin zurückhaltend und empfiehlt den Einsatz ausschließlich für Patientinnen, die eine Insulintherapie strikt ablehnen, oder wo eine Therapie mit Insulin (oder Glibenclamid) nicht möglich ist [19]. Die aktuelle Leitlinie der ADA (2016) sieht Insulin klar als first-line Intervention, nimmt allerdings eine liberalere Haltung im Umgang mit Metformin ein, wobei auch mögliche Vorteile gegenüber Insulin angesprochen werden. Bei Anwendung wird eine exakte Aufklärung insbesondere bzgl. Plazentagängigkeit und Langzeitstudien empfohlen [23]. Die Gestationsdiabetesleitlinie der Deutschen Diabetesgesellschaft ist derzeit in Überarbeitung. Die ÖDG (2016) diskutiert die Anwendung von Metformin in der Schwangerschaft und empfiehlt die Anwendung am ehesten bei übergewichtigen insulinresistenten Frauen, gibt jedoch keine eindeutige Präferenz ab. Eine Anwendung in der Frühschwangerschaft wird jedoch definitiv abgelehnt [4].

Zusammenfassung und Empfehlung

Die Vorsicht mit der Einführung pharmakologischer Präparate in der Schwangerschaft ist berechtigt. Dies betrifft grundsätzlich jede plazentagängige Therapie, die in der Schwangerschaft angewendet wird (z.B. auch Antibiotika wie Clindamycin). Allerdings müssen die möglichen Vor- und Nachteile einer Therapie in Anbetracht der aktuellen Studienlage sorgfältig abgewogen werden um gemeinsam mit der Schwangeren einen individuell angepassten Therapieplan zu erstellen. So sollte die positive Datenlage zu Metformin den Patientinnen mit Diabetes in der Schwangerschaft zumindest nicht vorenthalten werden – insbesondere beim Vorliegen klinischer Indikationen. Ein effektives Aufklärungsgespräch muss allerdings auch Punkte wie Plazentagängigkeit und limitierte Langzeitbeobachtungen umfassen (siehe Tabelle). Im Falle, dass die Patientin dieser Therapie positiv gegenübersteht, sieht die österreichische Fachgesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe keinen Einwand gegen die Anwendung von Metformin in der Schwangerschaft. Hierbei stehen der Patientin beide Therapieoptionen (Metformin und Insulin) offen und sind zum gegenwärtigen Informationsstand zumindest als gleichwertig anzusehen. Sollten unter einer maximalen Dosis von 2500 mg (in Anlehnung an die Höchstdosis der MiG Studie [25]) die Grenzwerte nicht erreichbar sein ist jedenfalls eine zusätzliche Therapie mit Insulin indiziert. Daneben gibt es keine Kontraindikation für die Anwendung von Metformin während der Stillzeit. Diese Schlussfolgerung deckt sich weitgehend mit den Empfehlungen ausländischer Fachgesellschaften [24, 59]. Einschränkungen für diese Empfehlungen bestehen aufgrund der nicht eindeutigen Datenlage bei drohender Frühgeburt oder Resorptionsstörungen mit Vitamin B12 Mangel (z.B. Schwangerschaft nach bariatrischer Operation).

Biguanid assoziierte Laktatazidose ist die schwerwiegendste Komplikation, die unter Anwendung von Metformin beobachtet wurde. Diese ist meist mit Sekundärerkrankungen (Nieren- und Leberinsuffizienz, Sepsis, etc.) oder höherem

Alter assoziiert [60]. Mit einer geschätzten Inzidenz von ≤ 10 Fälle pro 100.000 Patientenjahre ist das Risiko als äußerst gering einzustufen [23, 60, 61]. Jedenfalls sollte eine eingeschränkte Nierenfunktion als klare Kontraindikation angesehen werden. Eine Kontrolle der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bzw. der Serum Kreatininspiegel ist empfehlenswert. Auch bei schweren Leberfunktionsstörungen (wie HELLP Syndrom) ist die Therapie mit Metformin kontraindiziert, bzw. zu beenden. Weiters sollte Metformin 24 Stunden vor einer geplanten Schnittentbindung beendet werden – dies erfordert allerdings eine engmaschige Kontrolle und entsprechende Korrektur der Blutglukosewerte.

Eine prophylaktische Gabe von Metformin oder die Verwendung anderer oraler Antidiabetika die im Schwangerschaftsgebrauch diskutiert werden (insbesondere Glibenclamid) kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

Literatur

1. Williams D: Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 48: 955–971
2. Catalano PM: Obesity, insulin resistance and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010; 140: 365–371
3. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel: International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676–682
4. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A, Lechleitner M, Weitgasser R: Gestational Diabetes Mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: 103-112
5. Sacks D, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger B, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJN, Persson B, Trimble ER, HAPO Study Cooperative Research Group (2012) Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG Consensus Panel Recommended Criteria. *Diabetes Care* 35: 526–528
6. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, DeLeiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller J, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zouzas C: Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: S2: S251–260
7. Kjos SI, Buchanan TA (1999) Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341: 1749–1756
8. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S (2011) Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 204: 479–487
9. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991–2002
10. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008; 31: 1060–1079
11. Bell R, Glinianaia SV, Tennant P, Bilous RW, Rankin J. Periconception hyperglycemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 936–47

12. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res* 2016; doi: 10.1038/hr.2016.126. [Epub ahead of print]
13. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 1773-1779
14. Göbl CS, Bozkurt L, Prikoszovich T, Winzer C, Pacini G, Kautzky-Willer A: Early possible risk factors for overt diabetes after gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 71-78
15. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:1668–1669
16. Göbl CS, Bozkurt L, Yarragudi R, Prikoszovich T, Tura A, Pacini G, Koppensteiner R, Kautzky-Willer A. Biomarkers of endothelial dysfunction in relation to impaired carbohydrate metabolism following pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 138
17. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477-2486
18. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339-1348
19. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, Yogev Y: Diabetes in Pregnancy: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metab* 2013; 98: 4227–4249
20. Heilmaier C, Thielscher C, Ziller M, Altmann V, Kostev K: Use of antidiabetic agents in the treatment of gestational diabetes mellitus in Germany, 2008-2012. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1592-1597
21. Simmons D: Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Saf* 2015; 38: 65-78
22. Tura A, Göbl C, Pacini G: Effects of antidiabetic agents on pancreatic beta-cell function in gestational diabetes: is there enough evidence? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 129-133
23. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39 (S1): S1–S119

24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3> (11.9.16)
25. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003-2015
26. Gafford KL, Houda CM, Lu ZX, Coat S, Baghurst PA, Owens JA, Sikaris K, Rowan JA, Hague WM: Vitamin B12 and homocysteine status during pregnancy in the metformin in gestational diabetes trial: responses to maternal metformin compared with insulin treatment. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 660-667
27. Barrett HL, Dekker Nitert M, Jones L, O'Rourke P, Lust K, Gafford KL, De Blasio MJ, Coat S, Owens JA, Hague WM, McIntyre HD, Callaway L, Rowan J. Determinants of maternal triglycerides in women with gestational diabetes mellitus in the Metformin in Gestational Diabetes (MiG) study. *Diabetes Care*. 2013 36: 1941-1946
28. Moore LE, Briery CM, Clokey D, Martin RW, Williford NJ, Bofill JA, Morrison JC: Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. *J Reprod Med* 2007; 52: 1011-1015
29. Ijäs H, Väärasmäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, Raudaskoski T: Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG*. 2011 118: 880-885
30. Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S: Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012: 422-429
31. Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Rönnemaa T: Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 246-251
32. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP: Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 34: e1-7
33. Hickman MA, McBride R, Boggess KA, Strauss R: Metformin compared with insulin in the treatment of pregnant women with overt diabetes: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2013; 30: 483-490
34. Refuerzo JS, Viteri OA, Hutchinson M, Pedroza C, Blackwell SC, Tyson JE, Ramin SM: The effects of metformin on weight loss in women with gestational diabetes: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 30: 163-170

35. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L: Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2016; doi: 10.1111/dme.13150.
36. Hehir MP, Morrison JJ: Metformin and human uterine contractility. *Endocrine* 2012; 42: 761-763
37. Syngelaki A1, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, Pastides A, Shehata H: Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2016; 374: 434-443
38. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, Walker BR, Quenby S, Wray S, Weeks A, Lashen H, Rodriguez A, Murray G, Whyte S, Norman JE: Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 778-786
39. Kovo M, Kogman N, Ovadia O, Nakash I, Golan A, Hoffman A: Carrier-mediated transport of metformin across the human placenta determined by using the ex vivo perfusion of the placental cotyledon model. *Prenat Diagn.* 2008 Jun;28(6):544-8.
40. Kovo M, Haroutiunian S, Feldman N, Hoffman A, Glezerman M: Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jan;136(1):29-33. Epub 2007 Mar 12.
41. Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Patrikeeva SL, Hankins GD, Ahmed MS. Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Oct;195(4):1081-5. Epub 2006 Jul 5.
42. Hemauer SJ, Patrikeeva SL, Nanovskaya TN, Hankins GD, Ahmed MS: Role of human placental apical membrane transporters in the efflux of glyburide, rosiglitazone, and metformin. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Apr;202(4):383.
43. Terti K, Ekblad U, Heikkinen T, Rahi M, Rönnemaa T, Laine K: The role of organic cation transporters (OCTs) in the transfer of metformin in the dually perfused human placenta. *Eur J Pharm Sci.* 2010 Jan 31;39(1-3):76-81.
44. Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD, Clark SM, Risler L, Wang J, Kelly EJ, Shen DD, Hebert MF: Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2010 May;38(5):833-40.
45. Hughes RC, Gardiner SJ, Begg EJ, Zhang M: Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of metformin. *Diabet Med.* 2006 Mar;23(3):323-6.

46. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005 May;83(5):1575-8.
47. Tertti K, Laine K, Ekblad U, Rinne V, Rönnemaa T. The degree of fetal metformin exposure does not influence fetal outcome in gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014 Oct;51(5):731-8.
48. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Woudes T, Hague WM: Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2279-84.
49. Battin MR, Obolonkin V, Rush E, Hague W, Coat S, Rowan J: Blood pressure measurement at two years in offspring of women randomized to a trial of metformin for GDM: follow up data from the MiG trial. *BMC Pediatr*. 2015 May 6;15:54.
50. Ijäs H, Vääräsmäki M, Saarela T, Keravuo R, Raudaskoski T. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. *BJOG*. 2015 Jun;122(7):994-1000.
51. Tertti K, Eskola E, Rönnemaa T, Haataja L. Neurodevelopment of Two-Year-Old Children Exposed to Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. *J Dev Behav Pediatr*. 2015 Nov-Dec;36(9):752-7.
52. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Sep-Oct;20(5):656-69.
53. Salomäki H, Heinäniemi M, Vähätalo LH, Ailanen L, Eerola K, Ruohonen ST, Pesonen U, Koulu M. Prenatal metformin exposure in a maternal high fat diet mouse model alters the transcriptome and modifies the metabolic responses of the offspring. *PLoS One*. 2014 Dec 26;9(12):e115778.
54. Gregg B, Elghazi L, Alejandro EU, Smith MR, Blandino-Rosano M, El-Gabri D, Cras-Méneur C, Bernal-Mizrachi E: Exposure of mouse embryonic pancreas to metformin enhances the number of pancreatic progenitors. *Diabetologia*. 2014 Dec;57(12):2566-75.
55. Desai N, Roman A, Rochelson B, Gupta M, Xue X, Chatterjee PK, Tam Tam H, Metz CN: Maternal metformin treatment decreases fetal inflammation in a rat model of obesity and metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Aug;209(2):136.e1-9.
56. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Egormin PA, Yurova MN, Semenchenko AV, Tyndyk ML, Panchenko AV, Trashkov AP, Vasiliev AG, Khaitsev NV: Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/Sv mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle*. 2015;14(1):46-55.

57. Wu Y, Wang F, Fu M, Wang C, Quon MJ, Yang P: Cellular Stress, Excessive Apoptosis, and the Effect of Metformin in a Mouse Model of Type 2 Diabetic Embryopathy. *Diabetes*. 2015 Jul;64(7):2526-36.
58. Lee HY, Wei D, Loeken MR: Lack of metformin effect on mouse embryo AMPK activity: implications for metformin treatment during pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Jan;30(1):23-30.
59. American College of Obstetricians and Gynecologists (2013) Practice Bulletin No. 137. Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol* 122: 406–416
60. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA: Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016; 65: 20-29.
61. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD002967.

Tabelle:

Vor- und Nachteile für die Anwendung von Metformin in der Schwangerschaft, modifiziert nach [21]

	Insulin	Metformin
Pro Metformin		
Gewicht	Fördert Gewichtszunahme	Keine Gewichtszunahme zu erwarten
Hypoglykämie	Risiko für Hypoglykämien - erfordert intensive Aufklärung	Kein Risiko für Hypoglykämien
Handhabung	Komplex: Subkutane Injektionen notwendig - erfordert intensive Schulung	Einfach: 1 Tablette bis 3 Mal pro Tag
Einstichstelle	Lokale Reizungen und Infektionen möglich	Kein Einstich notwendig
Nadelphobie	Kann ein Problem sein	Kein Problem
Kosten	Teuer	Kostengünstig
Contra Metformin		
Plazentagängigkeit	Ist nicht plazentagängig	Ist plazentagängig - kann sich im Feten anreichern
Intrauterine Effekte	Keine nachteiligen Effekte	Keine nachteiligen Effekte beschrieben
Langzeitfolgen (Kind)	Eher keine Langzeitfolgen	Keine Langzeitdaten verfügbar
Wirksamkeit	Hohe Wirksamkeit	Oftmals wird Insulin zusätzlich benötigt
Gastrointestinale Nebenwirkungen	Keine Gastrointestinalen Nebenwirkungen	Gastrointestinale Nebenwirkungen möglich
Laktatazidose	Kein erhöhtes Risiko	Kein bis äußerst gering erhöhtes Risiko