

Die Therapie mit Metformin ist bei herzinsuffizienten Diabetikern mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko assoziiert: eine retrospektive landesweite Kohortenstudie

Hintergrund

Herzinsuffizienz-Patienten, die zusätzlich Diabetiker sind, stellen eine besondere Subgruppe dar, da ihr Mortalitätsrisiko durch den Diabetes um 30–50% erhöht ist. Es ist nach wie vor unklar, welches medikamentöse Therapieschema zur Blutzuckersenkung für solche Patienten als optimal anzusehen ist. Die Sicherheit von Metformin wurde aufgrund des Auftretens lebensbedrohlicher Laktatazidosen in Frage gestellt, obwohl sich die Befürchtung in neueren Studien nicht bestätigte. Vielmehr gilt als bekannt, dass Metformin beispielsweise die Insulinresistenz verbessert, die einen unabhängigen und wesentlichen Faktor bei der Entwicklung von Herzinsuffizienz und ihrer Verschlechterung darstellt.

Zielsetzungen/Hypothese

Untersuchung des allgemeinen Mortalitätsrisikos in Zusammenhang mit einzelnen blutzuckersenkenden Therapieregimen, die aktuell in der klinischen Praxis in Dänemark eingesetzt werden.

Methoden

- Nachbeobachtung aller Diabetes-Patienten im Alter von ≥ 30 Jahren, die im Zeitraum zwischen 1997 und 2006 aufgrund einer Herzinsuffizienz in Dänemark zum ersten Mal stationär aufgenommen wurden (Danish National Patient Register, $n=10.920$; mediane Nachbeobachtungszeit 844 Tage).
- Einteilung der Patienten je nach Verabreichung einer Mono-, Zweifach- oder Dreifach-Therapie auf der Basis von Daten aus dem Danish Register of Medicinal Product Statistics.

- Berechnung des allgemeinen Mortalitätsrisikos (primärer Endpunkt)
- Besonderes Augenmerk wurde auf die Todesfälle und stationären Aufnahmen aufgrund von Laktatazidosen gelegt; zudem wurden die prozentualen Anteile der aufgrund von Krebs, diabetesbedingten Komplikationen und kardiovaskulären Erkrankungen Verstorbenen errechnet.

Ergebnisse

- 2.952 Patienten (27%) wurden am Ausgangszeitpunkt mit Metformin behandelt. Diese Patienten waren zwar jünger als die Patienten ohne Metformin-Einnahme (mittleres Alter 70 vs 73 Jahre) und hatten eine geringe Prävalenz von Nierenerkrankungen (2% vs 6%), jedoch waren die beiden Patientengruppen hinsichtlich der Prävalenz ischämischer Herzerkrankungen und akuter Myokardinfarkte in der Vorgeschichte vergleichbar (30% vs 32% und 15% vs 17%).
- Insgesamt verstarben im Beobachtungszeitraum 6.187 Patienten (57%).
- Auf der Grundlage der Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff als Referenz waren die verschiedenen Diabetestherapien mit folgenden adjustierten Hazard Ratios für die allgemeine Mortalität verbunden:
 - Metformin 0,85 (95% KI 0,75–0,98, $p=0,02$)
 - Metformin + Sulfonylharnstoff 0,89 (95% KI 0,82–0,96, $p=0,003$)
 - Metformin + Insulin 0,96 (95% KI 0,82–1,13, $p=0,6$)
 - Metformin + Insulin + Sulfonylharnstoff 0,94 (95% KI 0,77–1,15, $p=0,5$)



© 2011
Elsevier Professional Education,
München

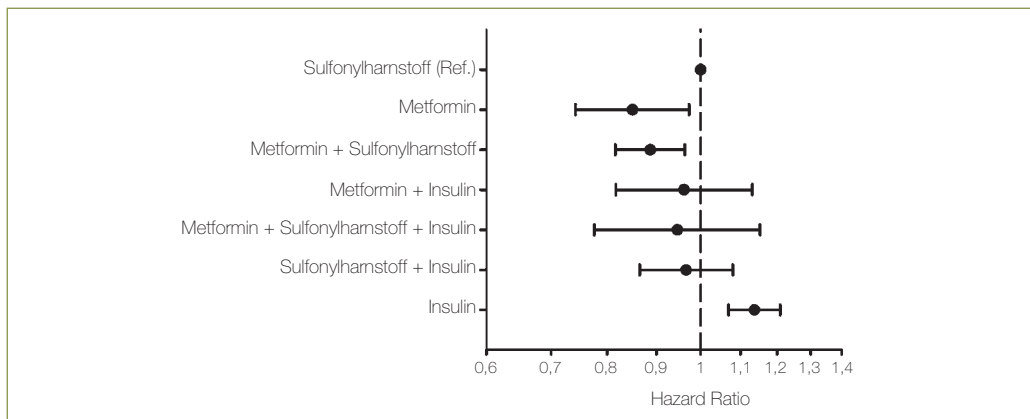


Abb. 1 Ergebnisse der multivariablen Cox-Analyse der allgemeinen Mortalität gemäß Therapieschema zum Ausgangszeitpunkt. Ref., Referenz.

- Sulfonamide + Insulin 0,97 (95 % KI 0,86–1,08, $p=0,5$)
- Insulin 1,14 (95 % KI 1,06–1,20, $p=0,0001$)

■ Der Effekt von Metformin war unabhängig vom Geschlecht (p -Wert für die Interaktion = 0,8), vom Jahr der stationären Einweisung (0,8), vom Alter (0,3) und der gleichzeitigen Verabreichung von Insulin (0,8) bzw. von Sulfonamiden (0,1).

■ Sensitivitätsanalysen

- Eine Analyse der Patienten mit und ohne Insulin-Verabreichung ergab ähnliche Ergebnisse wie die Hauptanalyse.
- Die Patienten mit Metformin-Monotherapie ohne Insulin-Gabe zeigten im Vergleich zur Sulfonamide-Monotherapie eine HR von 0,89 (0,78–1,02) und die Patienten, die Metformin in Kombination mit einem Sulfonamide einnahmen, eine HR von 0,90 (0,83–0,98).

- Die Kombination Metformin + Insulin war gegenüber dem Therapieschema Sulfonamide + Insulin mit einer HR von 0,96 (0,79–1,15), Metformin + Sulfonamide + Insulin mit einer HR von 0,96 (0,77–1,19) und die Insulin-Monotherapie mit einer HR von 1,17 (1,04–1,30) assoziiert.

■ Todesursachen

- Etwa 55 % aller Todesfälle hatten eine kardiovaskuläre Ursache, 36 % waren diabetesbedingt und 11 % standen mit einer Krebserkrankung in Zusammenhang.
- Verglichen mit den Patienten, die eine Sulfonamide-Monotherapie verordnet bekommen hatten, zeigten die Patienten unter Metformin-Monotherapie ein signifikant niedrigeres Risiko, aufgrund von Diabetes oder kardiovaskulären Ursachen zu versterben. Dieses

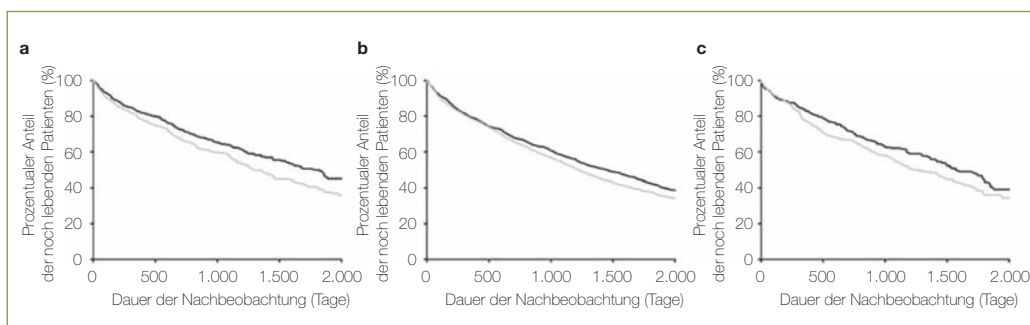


Abb. 2 Mortaliätskurven nach Kaplan-Meier für die Subgruppen von Patienten mit **(a)** Metformin-Monotherapie (schwarze Linie) vs Sulfonamide-Monotherapie (graue Linie); **(b)** Metformin + Sulfonamide (schwarze Linie) vs Sulfonamide-Monotherapie (graue Linie); und **(c)** Metformin + Insulin (schwarze Linie) vs Insulin-Monotherapie (graue Linie) behandelt wurden. Sämtliche Subgruppen wurden in Bezug auf die Ausgangsmerkmale parallelisiert. Logrank- p -Wert für alle drei Analysen $<0,05$.

Risiko war bei den mit Insulin behandelten Patienten jedoch signifikant höher.

■ Laktatazidosen

Während des untersuchten Zeitraumes kam es weder zu stationären Aufnahmen noch zu Todesfällen aufgrund von Laktatazidosen.

Schlussfolgerungen

- Die Therapie mit Metformin war in dieser Untersuchung bei herzinsuffizienten Diabetikern mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko verbunden als die Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin. Möglicherweise übt Metformin einen direkten positiven Effekt auf die Progression der Herzinsuffizienz und somit auf das Überleben aus.
- Diese Analyse zeigt, dass Metformin in der gegenwärtigen klinischen Praxis bei diabeteskranken Herzinsuffizienz-Patienten weder mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko noch mit einer erhöhten Inzidenz von Laktatazidosen assoziiert ist.
- Die Autoren schlussfolgern, dass die Empfehlungen der American Diabetes Asso-

ciation, wonach die Therapie bei allen Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes und einer Kreatinin-Clearance von >30 ml/min am besten mit Metformin eingeleitet werden sollte, auch auf herzinsuffiziente Patienten angewendet werden könnten, zumal sich der einzige Grund für die Infragestellung der Sicherheit von Metformin in dieser Patientengruppe auf das Risiko für Laktatazidosen bezog, die den Ergebnissen dieser und anderer Untersuchungen zufolge unbegründet sind.

Zusammenfassung basierend auf dem Originalartikel:

Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study

C. Andersson, J.B. Olesen, P.R. Hansen, P. Weeke, M.L. Norgaard, C.H. Jørgensen, T. Lange, S.Z. Abildstrøm, T.K. Schramm, A. Vaag, L. Køber, C. Torp-Pedersen, G.H. Gislason

Diabetologia 2010; 53: 2546–2553

Anmerkung:

Für in Deutschland zugelassene Metforminpräparate gilt unverändert u. a. folgende Gegenanzeige: „akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie kardia-

le oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock“. Bitte beachten Sie stets vor Verordnung aller Medikamente die jeweils gültige Fachinformation.

Obwohl der Inhalt dieser Publikation von Elsevier Professional Education mit größter Sorgfalt zusammengestellt wurde, können der Verlag und seine Erfüllungsgehilfen keine Verantwortung oder Haftung für die Aktualität der Informationen, Fehler, Auslassungen oder Ungenauigkeiten im Original oder in der Übersetzung oder für mögliche Konsequenzen übernehmen. Vor Verschreiben des Produktes ist die jeweils gültige Fachinformation zu Rate zu ziehen. Mit freundlicher Unterstützung der Berlin-Chemie AG.



© 2011
Elsevier Professional Education,
München