

## Orale bloedglucose verlagende middelen (uitgezonderd metformine)

### Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten/Synoniemen.....	2
Toxische dosis.....	2
Kinetiek.....	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose.....	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek.....	5
Therapie.....	5
Auteurs.....	7
Literatuur.....	7
Bijlagen.....	8
Revisie.....	8

### Algemeen

Met het toenemen van diabetes mellitus type 2 in de Westerse populatie, is ook het aantal intoxicaties met orale bloedglucose verlagende middelen de laatste decennia flink toegenomen. Tot de orale bloedglucose verlagende middelen behoren stoffen met verschillende aangrijpingspunten: de sulfonyleuremderivaten en de meglitinides behoren tot de hypoglycemische middelen, terwijl de biguaniden, de thiazolidinedionderivaten, de Dipeptidyl-peptidase-(DPP)-4-remmers en de  $\alpha$ -glucosidaseremmers een antihyperglycemisch effect hebben. Recent zijn de Natriumglucose-cotransporters-2-(SGLT2)-remmers toegevoegd aan het arsenaal van orale bloedglucoseverlagende middelen. Middelen uit deze groep worden als monotherapie gebruikt of in combinatie met andere bloedglucose verlagende middelen. Vanwege de heterogeniteit binnen de groep aan orale bloedglucose verlagende middelen moet altijd goed gekeken worden naar het soort preparaat met het daarbij horend werkingsmechanisme, klinisch beeld en behandeling. Omdat de toxicologie van metformine zich sterk onderscheidt van de rest van de orale bloedglucose verlagende middelen, wordt metformine in een aparte monografie besproken.

## Preparaten/Synoniemen

Sulfonylureum derivaten	Overige orale bloedglucoseverlagende middelen					
	Meglitinides	Thiazolidinedionen		DPP-4-emmers	$\alpha$ -glucosidase-remmers	SGLT2-remmers
Glibenclamide = Daonil, Glyburide, Glucovance	Repaglinide = Novonorm, Prandin	Pioglitazon = Actos	Eucreas	Sitagliptine = Januvia	Acarbose = Glucobay	Canagliflozine =   Invokana
Gliclazide = Diamicron	Starlix	Avaglim		Vildagliptine = Galvus, Eucreas	Miglitol = Diastabol	Dapagliflozin = Forxiga
Glimepiride = Amaryl, Avaglim				Linagliptine = Trajenta		Empagliflozine = Jardiance
Tolbutamide = Tolglybutamide				Saxagliptine = Onglyza		Ertugliflozine = Steglatro
Glipizid = Glibenese						

## Toxische dosis

Er zijn geen minimale toxische doses bekend. Hypoglykemie kan zelfs al in therapeutische doses optreden. Predisponerende factoren zijn o.a.: cirrose, ondervoeding, nierfunctiestoornis.

De mate van hypoglykemie is niet altijd gerelateerd aan de ingenomen dosis: bij accidentele inname bij kinderen kunnen 2-3 tabletten al voldoende zijn om toxische effecten te induceren. Alcoholgebruik, lever- en nierfunctiestoornissen kunnen het beeld van hypoglykemie verergeren. Bij ouderen met risicofactoren zoals verminderde intake en dehydratie kan het gebruik van SGLT-2 remmers tot een potentieel ernstige ketoacidose leiden.

## Kinetiek

Bij orale bloedglucose verlagende middelen tonen de aanvang van werking en de werkingsduur een betere correlatie met de ernst en prognose van de intoxicatie dan de halfwaardetijd. Daarom is deze tussen haakjes vermeld in onderstaande tabel. De vermelde kinetische gegevens gelden bij therapeutische doses. Bij toxische doses, lever- of nierfunctiestoornissen kan het metabolisme resp. de eliminatie vertraagd zijn.

Van glipizide is ook een 'extended release' tablet in de handel. De kinetiek hiervan wijkt daarom ook af.

# TOXICOLOGIE.ORG

Geneesmiddel	Absorptie	Vd (l/kg)	Eiwitbinding	Eliminatie	Tmax (aanvangsduur)	T <sub>1/2</sub> (werkingsduur)
Glibenclamide	90-100%	0,1-0,2	99%	50% renaal 50% fecaal	1-4u (<8u)	2-5u, metaboliet 10u (12-24u)
Gliclazide	80-100%	25	85-97%	Ca. 100% renaal		6-20u
Glimepiride	Ca. 100%	0,11	99%	60% renaal 40% fecaal		4-9u (16-24u)
Glipizide	Ca. 100%	0,14	98-99%	80% renaal 10% fecaal		7u 10-24u
Tolbutamide	95%	0,1-0,2	>95%	100% renaal		4-6u (6-12u)
Repaglinide	56%	0,5	>98%	90% renaal	0,5-1u (<2u)	Ca. 1,5u (4-6u)
Nateglinide	73%	0,1-0,2		10% fecaal		
Pioglitazon	>80%	0,2-1,0	99%	45% renaal 55% fecaal	2u	5-6u, metaboliet 16- 23u
Acarbose	35%	-	-	50% renaal 50% fecaal	1-2u	10u (4u)
Miglitol	60-90%	0,18	0%	Ca. 100% renaal	0,5-1,5u	2-3u (4u)
Sitagliptine	87%	27	38%	80% renaal	1-4u	12 uur
Vildagliptine	85%	1	10%	85% renaal 15% fecaal	1,7u	2-3u
Linagliptine	30%	15,9	70-80%	5% renaal 80% fecaal	1,5u	>100u
Saxagliptine	-	-	0%	75% renaal 22% fecaal	2-4u	Ca. 2,5u, metaboliet 3,1u
Canagliflozine	65%	1,2	99%	33% renaal 41,5% fecaal	1-2u	10,6 - 13,1u afhankelijk van dagdosering
Dapagliflozine	78%	1,7	91%	75% renaal 21% fecaal	2u	12,9u
Empagliflozine	-	1,1	86%	54% renaal 41% fecaal	1,5u	12,4u
Ertugliflozine	100%	1,2	93,6%	50% renaal 41% fecaal	1u	17u

## Klinisch beeld

Het klinisch beeld bij een overdosering met orale bloedglucoseverlagende middelen is o.a. afhankelijk van het werkingsmechanisme en werkingsduur van het geneesmiddel. Het grootste gevaar van een overdosering met sulfonylureumderivaten en meglitines is een hypoglykemie. Hypoglykemie wordt gedefinieerd als een bloedglucoseconcentratie <2,9 mmol/L (53 mg/dL). Vaak ontstaat een hypoglykemie binnen enkele uren (bij repaglinide binnen 30 minuten, bij gliclazide binnen 6-8 uur) en treden de effecten ervan ook binnen dit tijdsbestek op. De hypoglykemische periode kan een aantal dagen aanhouden en kan terugkeren na ogenschiijnlijk herstel.

Symptomen gaan gepaard met neurologische verschijnselen dan wel catecholamine release; onrust, tremor, tachycardie, visusstoornissen, coördinatioernissen, hoofdpijn, slaperigheid, coma en convulsies, welke tot 24 uur na ingestie kunnen optreden. Bij baby's kan overdosering worden opgemerkt doordat ze vaak moeilijk te voeden zijn.

Hypoglykemie is zeldzaam bij monotherapie met antihyperglycemisch werkende orale bloedglucose verlagende middelen, zoals de  $\alpha$ -glucosidaseremmers, thiazolidinedionen (en metformine). Het kan echter wel optreden bij combinatiebehandeling met insuline of sulfonyleureumderivaten.

Thiazolidinedionen geven slechts een kleine kans op hypoglykemie, omdat de werkingsduur erg kort is. Overdosering met  $\alpha$ -glucosidaseremmers kan leiden tot gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, opgeblazen gevoel, meteorisme, flatulentie en diarree. Verstoorde transaminase-waarden zijn reeds gemeld bij (chronische) therapeutische doses van zowel  $\alpha$ -glucosidaseremmers als thiazolidinedionen.

Er is weinig klinische ervaring met vergiftigingen met DPP-4 remmers. In een Amerikaans review worden 650 intoxicaties met DPP-4 remmers beschreven, waarvan 98,3% geen symptomen had (Russell et al. 2014). Een patiënt had een recidiverende hypoglykemie na onbedoelde inname van sitagliptine. Hoewel het ontstaan van een hypoglykemie bij overdosering met DPP-4 remmers zeldzaam is, dient men er vooral bij combinatietherapie beducht op te zijn. Symptomen bij overdosering met Sitagliptine (> 800mg) zijn mild van aard. Wel is een niet klinisch relevant geachte toename van het QT-interval waargenomen. Symptomen bij overdosering van vildagliptine zijn: spierpijn, lichte voorbijgaande paresthesie, koorts, oedeem en tijdelijk stijging van lipaseconcentraties. Bij inname vanaf 600 mg per dag is oedeem aan voeten en handen, paresthesie, stijging van CK-waarden en ASAT-waarden en verhoogde concentraties van C-reactieve eiwit (CRP) en myoglobine waargenomen.

Het grootste gevaar bij een overdosering met SGLT-2 remmers is het ontstaan van een euglykemische ketoacidose. Het is vooralsnog niet bekend of dit samenhangt met een acute eenmalige overdosering. De relatie tussen het gebruik van een SGLT-2 remmer en het ontstaan van een ketoacidose heeft in 2015 geleid tot een waarschuwing van de FDA. Het mechanisme hiervan is niet volledig bekend, maar heeft zeer waarschijnlijk te maken met onderdrukking van de insuline afgifte door een lager glucosegehalte in het bloed. O.a. ziekte, het ondergaan van een chirurgische ingreep en verminderde intake zijn risicofactoren voor het ontstaan van een euglykemische ketoacidose.

## Differentiaal diagnose

Ketoacidose, metabole acidose, honger, anemie, moeheid

## Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

### *Kwantitatief*

Medium: serum (stolbuis), 2 ml

Methode: HPLC (STIP). Cave: niet alle orale antidiabetica zijn zichtbaar op STIP! Er zijn alleen retentietijden bekend van tolbutamide, gliclazide, glibenclamide, glimepiride en glipizide.

Duur: minimaal 2 uur

Indicatie: Het bepalen van bloedspiegels is niet zinvol. Spiegels hebben geen invloed op het te volgen klinisch beleid omdat direct overgaan tot behandeling gewenst is. Daarnaast zijn therapeutische en toxische referentiespiegels voor de meeste middelen niet beschikbaar.

## Referentiewaarden

Geneesmiddel	Therapeutisch (mg/l)	Toxisch (mg/l)
Glibenclamide	0,05-0,2	-
Gliclazide	1-10	-
Glipizide	0,1-1	-
Tolbutamide	60-100 (200)	400-500
Glimepiride	0,2-0,6	-

Kwalitatief:

Medium: urine

Methode: HPLC (STIP), LC-MS/MS, LC-MS<sup>n</sup>

Indicatie: Bevestiging blootstelling orale bloedglucose verlagende middelen bij onbegrepen hypoglykemie.

## Overige diagnostiek

Glucosespiegel, serumelektrolyten, temperatuur, bloedgas, creatinine, albumine en stollingsfactoren. ECG-controle in geval van sitagliptine-intoxicatie.

## Therapie

Bij ernstige overdosering is intensieve glucose-monitoring noodzakelijk, eventueel is opname op een intensive care geïndiceerd. Therapeutische interventie dient zo snel mogelijk ingezet te worden. Dit is van invloed op het verloop en de prognose van de intoxicatie. Bij een intoxicatie met sulfonylureumderivaten en meglitiniden wordt observatie in het ziekenhuis gedurende 24 uur aangeraden bij iedere inname door kinderen, bij iedere inname door een volwassene als het middel niet tot de eigen medicatie behoort en bij een inname hoger dan de therapeutische dosis bij patiënten waarvan het middel wel de eigen medicatie is.

### 1. Absorptievermindering

Bij intoxicatie met grote hoeveelheden is maagspoelen geïndiceerd tot 1 uur na ingestie.

Toedienen van actieve kool 1-2g/kg in combinatie met, op indicatie, een laxans is effectief binnen 1 à 2 uur na ingestie.

Doseringen:

Geactiveerde kool granulaat (geen tabletten!):

- Kinderen: 1 g/kg (max. 50 gram) éénmalig
- Volwassenen: 50 gram

Laxans: natriumsulfaat

- Kinderen 0,5 g/kg
- Volwassenen: 30 gram (bv. 100 mL van een 30% oplossing).

### 2. Eliminatieversnelling

Dialyse is niet werkzaam bij thiazolidinedionen, meglitinides en sulfonylureumderivaten. DPP-4-remmers zijn zeer matig dialyseerbaar. Geforceerde diurese dient niet toegepast te worden.

### 3. Symptoombestrijding

Behandel in ieder geval symptomatisch. (ECG monitoring in geval van sitagliptine-intoxicatie)  
Suikerrijke voeding en drank kunnen evt. in het beginstadium gegeven worden.

Cave: In geval van overdosering met  $\alpha$ -glucosidaseremmers moet er juist geen koolhydraatrijke voeding genuttigd worden omdat acarbose de afbraak van suiker tot monosacchariden vertraagt en daarmee ongeschikt is om een hypoglykemie snel op te heffen. Ook kunnen hoge doses acarbose samen met koolhydraathoudend voedsel de gastro-intestinale effecten van acarbose versterken. Bij hypoglycemische verschijnselen moet in dat geval oraal glucose (dextro) worden toegediend.

Glucose toedienen:

Bij niet-symptomatische hypoglykemie is oraal geven van glucose voldoende. Intraveneuze toediening van glucose geniet de voorkeur bij het optreden van symptomen (veelal bij bloedglucoseconcentraties  $\leq 2,9$  mmol/L (530 mg/L), maar bij diabetici mogelijk al bij bloedglucoseconcentraties van  $\leq 4,3$  mmol/L (780 mg/L). Toediening van glucose dient onder controle van de bloedglucoseconcentraties plaats te vinden.

Oraal:

- Volwassenen 10-20 g glucose als kauwtablet of oplossing
- Kinderen: als kauwtablet, oplossing of eventueel als zoete limonade

Intraveneus:

- Volwassenen: bolus van 0,5-1 g/kg lichaamsgewicht (bv. 50 mL) via een 50% glucose-oplossing in enkele minuten, zo nodig gevolgd door een continu infuus van 5 of 10% glucose.
- Kinderen: bolus 0,5-1 g/kg lichaamsgewicht (bv. 2-4 mL) via een 25% glucose-oplossing in enkele minuten, zo nodig gevolgd door een continu infuus van 5 of 10% glucose.

Herhaling van de bolus kan noodzakelijk zijn. Soms is continue infusie van een hogere glucose-concentratie (bv. 20%) nodig. Intraveneuze toediening van glucose kan leiden tot een hypokaliëmie welke adequaat gesuppleerd dient te worden.

Cave rebound hypoglykemie, vooral bij sulfonylureumderivaten! Geef bij rebound hypoglykemie een extra bolus glucose 50%.

Mogelijk kan octreotide toegepast worden bij terugkerende of moeilijk te corrigeren hypoglykemie na een overdosering met sulfonylureumderivaten of andere bloedglucose verlagende middelen (behalve metformine).

#### Dosering:

Subcutaan of intraveneus als octreotide-acetaat

- Volwassenen: 50-100 microgram, elke 6-12 uur gedurende 24-36 uur.
- Kinderen: 1-2 microgram/kg elke 6-12 uur gedurende 24-36 uur.

Intramusculaire toediening van octreotide is niet geschikt bij behandeling van hypoglykemie.

Toedienen van glucagon wordt niet routinematig aanbevolen. Dit is alleen effectief als de patiënt over voldoende glycogeen in de lever beschikt. Let op: Het zou paradoxale hypoglykemie kunnen veroorzaken door een toegenomen secretie van insuline van uit de pancreas. Geef in geval van nood 1mg iv./sc. Monitor de bloedglucosespiegel iedere 1 á 2 uur gedurende tenminste 24u, en tijdens slaap ieder uur.

# TOXICOLOGIE.ORG

---

## Doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12 < 12 < 4	50 g (1 flacon) 25 g (½ flacon) 12,5 g (¼ flacon)	
Natriumsulfaat	> 12 < 12	30 g (bijv. in 100 ml water) 1 g per levensjaar of 0,5 g/kg	Concentratie drank: 1g = 10ml
Glucose	> 16 < 16 < 1	50%, 50ml (½ flacon) 25% (indien voorradig) 10%	
Octreotide (Sandostatine)	> 12 < 12	50-100 ug 1-2 ug/kg	Iedere 6-12 uur gedurende 24-36 uur

## Auteurs

### Versie 1 (20090909):

Drs. A.M.J. Doppen, ziekenhuisapotheker i.o, Catharina Ziekenhuis Eindhoven  
Dr. R.J.E. Grouls, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Catharina Ziekenhuis Eindhoven  
Dr. A.J.G.H. Bindels, internist-intensivist, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven  
Dr. A.N. Roos, internist-intensivist, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven

### Versie 2 (Revisie 22-12-2021):

Drs. A.A.S. Embaby, klinisch farmacoloog i.o., Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam  
Dr. E.J.F. Franssen, ziekenhuisapotheker, apotheek OLVG, Amsterdam

## Literatuur

1. KNMP/Winap. Informatorium Medicamentorum 2007
2. Micromedex: [www.thomsonhc.com](http://www.thomsonhc.com)
3. CVZ: Farmacotherapeutisch Kompas
4. (Ellenhorn's) Medical Toxicology 3rd edition, 2004. Dart RC et al.
5. 1B-tekst glibenclamide, gliclazide, glimepiride, tolbutamide, acarbose, miglitol, sitagliptine, vildagliptine
6. Oral antidiabetic drugs:an overview. Melander. Diabet Med. 1996 Sep;13(9 suppl 6):S143-7
7. Features, prevention and management of acute overdose due to antidiabetic drugs. Moor, Wood, Volans. Drug Safety 1993; 9 (3): 218-229
8. Management of antidiabetic medications in overdose. Spiller HA. Drug Safety 1998 Nov; 19 (5): 411-24.

9. Management of sulfonylurea ingestions. Spiller HA. *Pediatric emergency Care* 1999; Vol 15(3): 227-230
10. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity and treatment. Harrigan, Nathan, Beattie. *Ann Emerg Med.* 2001 Jul; 38(1): 68-78
11. Toxicology of oral antidiabetic medications. Spiller, Sawyer. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 May 15;63(10): 929-38

Extra geraadpleegd bij revisie:

12. Vergiftigen.info: acarbose, gliclazide, repaglinide
13. Richtlijndatabase: Diabetes Mellitus type 2 bij ouderen - SGLT-2 remmers bij ouderen met DM2
14. Baumgartner, K., & Devgun, J. (2021). Toxicology of Medications for Diabetes Mellitus. *Critical care clinics*, 37(3), 577-589. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.03.007>
15. Russell, J. L., Casavant, M. J., Spiller, H. A., & Mercurio-Zappala, M. (2014). Clinical effects of exposure to DPP-4 inhibitors as reported to the National Poison Data System. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*, 10(2), 152-155. <https://doi.org/10.1007/s13181-014-0383-6>
16. Florentien E.M. in 't Hout et al. (2018). Euglykemische diabetische ketoacidose. NTVG
17. Schaeffer, S. E., DesLauriers, C., Spiller, H. A., Aleguas, A., Baeza, S., & Ryan, M. L. (2018). Retrospective review of SGLT2 inhibitor exposures reported to 13 poison centers. *Clinical toxicology*, 56(3), 204-208

## Bijlagen

Geen

## Revisie

22-12-2021:

- SGLT-2-remmers toegevoegd aan de monografie incl. farmacokinetische gegevens.
- Vergeleken met vergiftigen.info indien er een monografie beschikbaar is voor het middel en tekst daarop aangepast.
- Informatie uit recente literatuur verwerkt.
- Diazoxide verwijderd uit tekst; was niet geheel verwijderd uit vorige versie (wel genoemd).
- Doseeradvies glucagon gespecificeerd.
- Toepassing octreotide genuanceerd.
- Actualisatielaboratoriumbepalingen in bloed en urine.
- Actuele bronnen toegevoegd