



Metformine

Deze monografie behandelt specifiek de intoxicatie met metformine. Intoxicaties met andere orale antidiabetica zijn gezamenlijk beschreven in de monografie: orale antidiabetica.

Farmacologie

Metformine is een oraal bloedglucoseverlagend middel, behorend tot de biguaniden. Globaal oefent metformine zijn effect uit door (1) remmende effecten op gluconeogenese (lever) en glycogenolyse (spieren) waardoor minder glucoseproductie, (2) verbetering van de insulinegevoeligheid waardoor meer glucoseopname in weefsels en (3) remming van de absorptie van glucose in de darmen (1-3). Metformine oefent een deel van zijn effecten uit door activatie van adenosine-monofosfaat kinase (AMPK). AMPK is een cellulaire energiesensor, die normaliter geactiveerd wordt door een verhoogde [AMP]:[ATP] ratio en leidt tot remming van anabole processen, terwijl het katabole processen stimuleert. Activatie van AMPK leidt tot een verhoogde opname van glucose in skeletspieren, een verminderde gluconeogenese in de lever en door remming van acetyl CoA tot minder vetzuurproductie en toegenomen vetzuuroxidatie (4). Naast de effecten van metformine die via AMPK verlopen, interfereert metformine met de oxidatieve fosforylering door remming van mitochondrieel complex I, wat leidt tot een relatieve ATP-depletie. De verhoogde [AMP]:[ATP] ratio die hiervan het gevolg is, leidt naast activatie van AMPK, tot antagonisme van glucagonreceptor-gemedieerde signaaltransductie en interfereert met fructose-1,6-bisfosfatase, een essentieel enzym in de gluconeogenese (5). Remming van de glucagonreceptor-gemedieerde signaaltransductie leidt tot vermindering van de gluconeogenese en glycogenolyse (5, 6). Daarnaast remt metformine glycerofosfaat dehydrogenase (GPD) in mitochondrien, waardoor ten gevolge van een veranderde redoxstatus van de hepatocyten de glucoseproductie uit lactaat en glycerol geremd wordt (7). De moleculaire effecten die ten grondslag liggen aan het effect van metformine op de glucose-absorptie in de darmen zijn (nog) niet volledig opgehelderd.

(Contra)indicatie

Metformine is geïndiceerd bij Diabetes mellitus (type 2), vooral bij overgewicht (BMI>27). Het wordt gedoseerd als monotherapie of in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen of insuline. Metformine verhoogt de insulineconcentratie niet. Het gebruik van metformine is in Europa door de European Medicines Agency (EMA) gecontraïndiceerd bij een kreatinine klaring van < 60 ml/min (3, 8). De toezichthouders in het Verenigd Koninkrijk en Canada hebben regels die het gebruik van metformine bij een kreatinine klaring van 30-60 ml/min in een verlaagde dosering toestaan, hoewel er geen bewijs is dat metformine accumuleert in het bloed bij patiënten met een kreatinine klaring van 30-60 ml/min (9). Op basis van een systemic review (n = 150.000 patiënten) en het risico op het optreden van (lactaat)acidose, hart/vaatziekten en all-cause mortaliteit valt te overwegen metformine in dosering te halveren bij een kreatinine klaring van 45-60 ml/min en het niet voor te schrijven bij een kreatinine klaring < 45 ml/min (10). Er is een mogelijke



interactie tussen metformine en het gebruik van jodiumhoudende röntgen contrastmiddelen. De fabrikant adviseert metformine 48 uur vóór onderzoek waarbij röntgencontrast wordt gebruikt te staken en 48 uur na het onderzoek weer te starten. Geadviseerd wordt ook bij patiënten die nuchter gehouden worden voor een ingreep, metformine 48 uur voor de ingreep te staken en op zijn vroegst 48 uur nadien te herstarten, mits patiënten weer voldoende glucose tot zich kunnen nemen (11).

Preparaten

Metformine (hydrochloride) (generiek): tablet, omhuld 500mg, 850 mg, 1000 mg.
 Combinatiepreparaten: canagliflozine/metformine (Vokanamet®), dapagliflozine/metformine (Xigduo®), linagliptine/metformine (Jentadueto®), glibenclamide/metformine (Glucovance®), pioglitazon/metformine (Competact®), saxagliptine/metformine (Komboglyze®), sitagliptine/metformine (Janumet®), vildagliptine/metformine (Eucreas®) (3).

Therapeutische dosis

Diabetes Mellitus (type 2): Aanvankelijk 500-850mg 2-3x per dag. Max. 1000mg 3x per dag (3).

Toxische dosis

Er is geen eenduidige relatie tussen de metforminespiegel, toxiciteit en mortaliteit (9, 12, 13). Toxische concentraties van 0,68 tot 68,0 mg/L zijn gerapporteerd met goede afloop en bloedspiegels van 0,03 tot 84,9 mg/L zijn gerapporteerd met letale afloop (12).

Antidotum

Er is geen specifiek antidotum tegen metformine (1).

Kinetiek

Absorptie

Metformine wordt na orale toediening onvolledig geabsorbeerd, 20-30% van de ingenomen dosis metformine komt rechtstreeks in de feces terecht (1, 14). De biologische beschikbaarheid is $55 \pm 16\%$ (14). De maximale plasmaconcentratie (T_{max}) wordt in circa 1 - 3 uur bereikt (3, 14, 15). Bij therapeutisch gebruik is de gemiddelde spiegel ($C_{avg,ss}$) 2,5 mg/L en de maximale concentratie (C_{max}) < 5 mg/L (14). Gelijktijdige inname van (vet) voedsel kan de absorptie verlagen en vertragen, leidend tot een lagere C_{max} en een verlenging van de T_{max} met 0,5 - 1 uur (14, 16). Ten gevolge van saturatie, leiden hogere doseringen tot een relatief lager biologische beschikbaarheid (1).

Distributie

Na absorptie vindt accumulatie plaats in het maagarmkanaal, speekselklieren, nieren en lever (1, 2, 17). Het verdelingsvolume (V_d/F) is circa 300 L (14). Eiwitbinding van metformine is



verwaarloosbaar (2, 14, 15, 17), maar het lijkt zich wel te binden aan de erythrocyten gezien de halfwaardetijd in volbloed hoger is dan in serum en plasma (1, 17). Metformine gedraagt zich volgens multicompartimentskinetiek; er is daarbij sprake van een langdurige laatste fase door een compartiment die de erythrocyten omvat en waar opname en uitscheiding langzaam gaan (14).

Metabolisme Niet van toepassing, er zijn tot nog toe geen metabolieten van metformine aangetoond bij mensen (1, 14, 17).

Eliminatie Metformine wordt via tubulaire secretie bijna volledig onveranderd met de urine uitgescheiden (2, 14). Deze renale klaring is 507 ± 129 ml/min (14). Bij normale nierfunctie is 90% binnen 24 uur uit het plasma geklaard (1). De plasma eliminatiehalfwaardetijd bedraagt circa 5-7 uur (3, 14). De terminale plasma halfwaardetijd bedraagt circa 9-19 uur als gevolg van redistributie (14). Bij nierfunctiestoornissen is de halfwaardetijd aanzienlijk verlengd.

Klinisch beeld

De meeste metformine (mono-)intoxicaties verlopen mild, tenzij er sprake is van een ernstige nierfunctiestoornis waardoor metformine slechter geëlimineerd kan worden (1). Klinische symptomen van een intoxicatie treden pas na enkele uren op. De meeste patiënten klagen over buikpijn en misselijkheid. Andere gemelde symptomen zijn onder meer braken, tremor, diarree, bewustzijnsdaling, agitatie, hypotensie, bradycardie, tachycardie, tachypneu, hyperpneu en visusstoornissen (1). Indien er naast metformine andere antidiabetica zijn ingenomen of insuline is toegediend, er sprake is van ernstige leverfunctiestoornissen of excessieve inname van alcohol kan (ernstige) hypoglycemie optreden.

Lactaacidose

Klinische symptomen passend bij lactaacidose zijn: snelle, diepe ademhaling (Kussmaulse ademhaling), agitatie, verwarring, afwezigheid van cornea reflexen, gefixeerde gedilateerde pupillen, lethargie, hypothermie, insulaten en coma. Metformine wordt vaak (waarschijnlijk onterecht) gerelateerd aan het ontstaan van een lactaacidose. Bij therapeutisch gebruik bij patiënten zonder co-morbiditeit, treedt echter slechts zelden een lactaacidose op (12, 13, 18). Een systematische review van 347 studies (70.490 patiëntjaren metforminegebruik) toont geen relatie tussen therapeutisch gebruik van metformine en het serumlactaat of een verhoogd risico op een lactaacidose in vergelijking met andere anti-diabetica (13). Langdurig braken of diarree en het ontstaan van nierfunctiestoornissen zijn risicofactoren voor het ontstaan van een lactaacidose bij therapeutisch gebruik van metformine (14). In tegenstelling tot de lage kans op een lactaacidose bij therapeutisch gebruik van metformine, lijkt het risico op lactaacidose bij een acute overdosering groter.



Verschillende case reports beschrijven patiënten die een lactaacidose ontwikkelen na gebruik van metformine als middel voor tentamen suïcide (14). In tegenstelling tot metformine leidt phenformine (een biguanide die inmiddels niet meer verkrijgbaar is) in therapeutische doseringen bij orale toediening aan proefdieren (met goede nierfunctie) wel tot een hogere serumlactaatspiegel (19). Intraveneuze toediening van suprathérapeutische doseringen deze biguaniden aan proefdieren toont dat zowel phenformine als metformine een stijging van het serumlactaat kunnen induceren, waarbij de EC_{50} van metformine 140-maal lager is dan de EC_{50} van phenformine (20). Onafhankelijk van de rol van metformine in de pathogenese van een lactaacidose, is er wel een duidelijke associatie tussen een hoger serumlactaat en een slechtere prognose (18, 21, 22).

Differentiaaldiagnose

De ernst van de metformine-intoxicatie hangt af van de serumlactaatconcentratie en de pH. Andere oorzaken van, of risicofactoren op, lactaacidose zijn onder meer hypoxie ten gevolge van shock (bijvoorbeeld bij sepsis), (mesenteriaal) ischemie (darmschemie), ernstig hartfalen, leverfalen en thiaminedeficiëntie. De presentatie met buikklasten en verhoogd lactaat kan leiden tot de onjuiste conclusie dat er sprake is van darmischemie.

Co-morbiditeit

Verminderde klaring door nierfunctiestoornissen (al dan niet prerenaal bij hartfalen) en leverfunctiestoornissen kan leiden tot accumulatie van metformine. Gelijktijdig gebruik van alcohol of andere bloedglucoseverlagende middelen kunnen in combinatie met metformine resulteren in (ernstige) hypoglykemie.

Bloedspiegelbepaling

Het bepalen van de metformine-serumconcentratie is alleen zinvol om de diagnose te bevestigen. Het klinische beeld en de serumlactaatspiegel (en niet de metforminespiegel) dienen als leidraad voor het bepalen van de ernst van de intoxicatie en het te volgen beleid.

Benodigd voor het bepalen van de metformine concentratie:

medium	:	0,5 ml serum
methode	:	HPLC
bepalingsduur	:	ca. 120 min.
therapeutische waarden	:	0.1 - 4 mg/l
toxische waarden	:	geen absolute relatie tussen concentratie en toxiciteit bekend.

Overige diagnostiek

Serumlactaatconcentratie, kreatinine, pH, elektrolyten (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-), bloedglucose, albumine. Een verhoogde anion gap kan passen bij een lactaacidose of



een ketoacidose. Overweeg aanvullend ketonen in plasma of urine te bepalen om te kunnen differentiëren met een diabetische of alcoholische ketoacidose (23).

Lactaatacidose

De normaalwaarde van het lactaat is afhankelijk van het chemisch laboratorium waar het gemeten is. Per definitie dient er sprake zijn van een verhoogd lactaat (hyperlactatemie). Ondersteunende biochemische afwijkingen zijn de aanwezigheid van acidose ($\text{pH} < 7,35$), een verhoogde anion gap ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^- > 30 \text{ mmol/L}$) en een verlaagd bicarbonaat ($\text{HCO}_3^- < 20 \text{ mmol/L}$). Omdat er sprake kan zijn van een (respiratoir) gecorrigeerde acidose of een mengbeeld waardoor er wel lactaatvorming is, kan de pH (nagenoeg) normaal zijn (24).

Een lactaat (melkzuur)-acidose ontstaat door verhoogde productie of gestoorde klaring van lactaat. Bij type B lactaatacidose vindt lactaatvorming en verandering van het metabolisme plaats in aerobe omstandigheden. Dit in tegenstelling tot type A, waar lactaat wordt gevormd ten gevolge van hypoxie in de weefsels. De lactaatacidose bij acute metformine-intoxicatie (type B) kan na 4-9 uur optreden. Het gebruik van alcohol kan de lactaatacidose versterken (11). Biguanides leiden tot lactaatverhoging via remming van hepatische gluconeogenese, via remming van de oxidatieve fosforylering en door lactaat productie in darm en perifere weefsels (1, 24). Daardoor heeft het een negatief inotrop effect wat uiteindelijk kan leiden tot een cardiovasculaire collaps. Lactaat wordt met de urine uitgescheiden en deels in de lever gemetaboliseerd; biguanides verlagen de klaring van lactaat door hun invloed op nier en lever.

Therapie

Ondersteunende maatregelen

Bewaken vitale functies. Correctie van hypoxie, hemodynamische instabiliteit, dehydratie en elektrolyten. Infuusvloeistoffen met lactaat (Ringers) zijn gecontraïndiceerd (1).

Absorptievermindering

Bij acute intoxicaties (TS) is toedienen van actieve kool (50-100 g per os of per sonde, in combinatie met een laxans) geïndiceerd. In verband met de mogelijke binding van metformine aan de darmwand, is dit tot enkele uren na inname mogelijk nog zinvol (1).

Correctie bloedglucose, pH en kalium

Hypoglykemie

In geval van een verlaagde bloedglucose, meestal bij co-ingestie van andere bloedglucoseverlagende middelen, is glucose 50% geïndiceerd.

Correctie pH bij lactaatacidose

- $\text{pH} > 7,1$: geen correctie



- pH <7,1: natriumbicarbonaat 8,4% (1 ml/kg, maximaal 300 ml per dag) kan worden overwogen; er is echter nooit reductie in mortaliteit aangetoond.

Risico's van pH correctie met bicarbonaat zijn: intracellulaire acidose, depressie van cardiac output, afname van geïoniseerd calcium, verhoogde CO₂ productie en afname van PaO₂, stijging van lactaat, daling van het kalium en hoge natrium belasting waardoor potentieel hypervolemie. Toedienen onder frequente monitoring van: pH, bicarbonaat, PaO₂, PaCO₂, natrium, kalium, chloride, kreatinine en hartritme (ECG). Let op natriumbelasting bij grote volumina natriumbicarbonaat en doorschieten bicarbonaat tot metabole alkalose (1, 23).

Kalium

In geval van het optreden van hyperkaliëmie kan overwogen worden insuline (10-20 eenheden per 4 uur) toe te dienen (2). Anticipeer op een kaliumdaling bij behandeling ten gevolge van redistributie, als vuistregel geldt dat per 0,1 punt pH-stijging, het serum kalium 0,4 mmol/L kan dalen (23).

Eliminatieversnelling

Hemodialyse is zinvol ter behandeling van de lactatacidose (1, 24). Metformine wordt ook uitgedialyseerd (tot 170 ml/min) (1). Indien de conditie van de patiënt hemodialyse niet toestaat is continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH) te overwegen (klaring tot 50ml/min) (1). Na dialyse bij intoxicatie of accumulatie door een nierfunctiestoornis kan redistributie van metformine optreden. Bij hoge metforminespiegels zonder co-morbiditeit is dialyse niet geïndiceerd.

Observatie

Het ontstaan van een lactatacidose kan enkele uren duren. Bij een bewezen metformine-intoxicatie met geen tot milde symptomen wordt aanbevolen de patiënt tot minimaal 8 uur na inname te observeren.

Niet bewezen of controversiële therapieën

Continu Insuline + thiamine

Behandeling met een continu infuus insuline (40IE/24 uur). Insuline bevordert de defosforylering van de enzymen pyruvaatdehydrogenase en glycogeensynthetase. Dit stimuleert mogelijk de glycogeenproductie waardoor de lactaatproductie zou worden geremd. Er is geen informatie over de klinische relevantie en/of meerwaarde bekend. Thiamine (vit. B1) zou mogelijk het pyruvaatmetabolisme verder kunnen bevorderen. Bij een deficiëntie van vitamine B1 wordt pyruvaat omgezet in lactaat. Dosering bij deficiëntie: tot 500mg (bolus of verdeeld) intraveneus of subcutaan. Dosering bij metformine intoxicatie en klinische relevantie: onbekend.

Auteurs

H.R. Bouma

K. Hoogenberg



D.J. Touw

Literatuur

1. Spiller HA, Sawyer TS. Toxicology of oral antidiabetic medications. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2006;63(10):929-38.
2. Spiller HA. Management of antidiabetic medications in overdose. Drug safety. 1998;19(5):411-24.
3. Farmacotherapeutisch kompas. Zorginstituut Nederland; 2015.
4. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. The Journal of clinical investigation. 2001;108(8):1167-74.
5. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? Diabetologia. 2013;56(9):1898-906.
6. Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. Nature. 2013;494(7436):256-60.
7. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. Nature. 2014;510(7506):542-6.
8. European Medicines Agency (EMA). Summary Information on a Referral Opinion Following an Arbitration Pursuant to Article 11 of Council Directive 75/319/EEC as Amended, for Glucophage/Glucophage Forte/Risidon/Dianben. EMA Website. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Glucophage_/March_17_2015.
9. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. Jama. 2014;312(24):2668-75.
10. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. The Annals of pharmacotherapy. 2013;47(11):1488-97.
11. Drug Information Database Drugs.com. Information on Metformin <http://www.drugs.com/pro/metformin.html> [March 17, 2015].
12. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. Journal of internal medicine. 2004;255(2):179-87.
13. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(4):CD002967.
14. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clinical pharmacokinetics. 2011;50(2):81-98.
15. Harrigan RA, Nathan MS, Beattie P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity, and treatment. Annals of emergency medicine. 2001;38(1):68-78.



16. Sambol NC, Brookes LG, Chiang J, Goodman AM, Lin ET, Liu CY, et al. Food intake and dosage level, but not tablet vs solution dosage form, affect the absorption of metformin HCl in man. *British journal of clinical pharmacology*. 1996;42(4):510-2.
17. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical pharmacokinetics*. 1996;30(5):359-71.
18. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy. *Drugs*. 1999;58 Suppl 1:55-60; discussion 75-82.
19. Bando K, Ochiai S, Kunimatsu T, Deguchi J, Kimura J, Funabashi H, et al. Comparison of potential risks of lactic acidosis induction by biguanides in rats. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. 2010;58(1):155-60.
20. Wang DS, Kusuhara H, Kato Y, Jonker JW, Schinkel AH, Sugiyama Y. Involvement of organic cation transporter 1 in the lactic acidosis caused by metformin. *Molecular pharmacology*. 2003;63(4):844-8.
21. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation*. 1970;41(6):989-1001.
22. Cady LD, Jr., Weil MH, Afifi AA, Michaels SF, Liu VY, Shubin H. Quantitation of severity of critical illness with special reference to blood lactate. *Critical care medicine*. 1973;1(2):75-80.
23. de Vries A, Gans R, Levi M. *Acute Boekje (Nederlandsche Internisten Vereeniging)*. Alphen aan den Rijn: van Zuiden Communications B.V.; 2009.
24. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *The New England journal of medicine*. 2014;371(24):2309-19.

Bijlagen

Geen

Revisie

17 februari 2015 (versie 2)