



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

ORALE BLOEDGLUCOSEVERLAGENDE MIDDELEN (UITGEZONDERD METFORMINE)

Algemeen

Met het toenemen van diabetes mellitus type 2 in de Westerse populatie, is ook het aantal intoxicaties met orale antidiabetica de laatste decennia flink toegenomen. Voor de jaren 2005 en 2006 maakt het RIVM melding van een incidentie van ca. 1% t.o.v. alle vergiftigingen met geneesmiddelen, overeenkomend met 200-400 gevallen per jaar.

Tot de orale bloedglucoseverlagende middelen behoren stoffen met verschillende aangrijpingspunten: de sulfonylureumderivaten en de meglitinides behoren tot de hypoglycemische middelen, terwijl de biguaniden, de thiazolidinedionderivaten en de α -glucosidaseremmers een antihyperglycemisch effect hebben. Recent zijn de Dipeptidyl-peptidase-(DPP)-4-remmers toegevoegd aan het arsenaal van orale bloedglucoseverlagende middelen. Vanwege de heterogeniteit binnen de groep aan orale bloedglucoseverlagende 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 antidiabetica, wordt metformine in een aparte monografie besproken.

Preparaten/ Synoniemen:

Sulfonylureum derivaten	Overige orale bloedglucoseverlagende middelen				
	Meglitinides	Thiazolidinedionen	Biguaniden	DPP-4-emmers	α -glucosidaseremmers
Glibenclamide = Daonil, Glyburide, Glucovance	Repaglinide = Novonorm, Prandin	Pioglitazon = Actos	Avandamet, Glucovance, Eucreas	Sitagliptine = Januvia	Acarbose = Glucobay
Gliclazide = Diamicon	Nateglinide = Fastic, Starlix	Rosiglitazon = Avandia, Avandamet, Avaglim (Troglitazon)		Vildagliptine = Galvus, Eucreas	Miglitol = Diastabol
Glimepiride = Amaryl, Avaglim					(Voglibose = AO 128)
Tolbutamide = Tolglybutamide					
Glipizide = 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.

Kinetiek



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Bij orale antidiabetica 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.

Geneesmiddel	Absorptie	Vd (l/kg)	Eiwitbinding	Eliminatie	Tmax (aanvangsduur)	T _{1/2} (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
Rosiglitazon	99%		Ca. 100%	67% renaal 25% fecaal	1u	3-4u
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

Klinisch beeld

Overdosering met sulfonylureumderivaten en meglitines leidt tot hypoglykemie, welke in geval van acute overdosis in het algemeen binnen enkele uren optreedt, lang kan aanhouden en kan terugkeren na ogenschijnlijk herstel.

Hypoglycemische symptomen zijn merkbaar vanaf een glucosespiegel van 2,3mmol/l (=40mg/100ml), terwijl er al bij 3,5 mmol/l sprake is van hypoglykemie. De hypoglykemie start dus vaak asymptomatisch.

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

Hypoglykemie is zeldzaam in geval van antihyperglycemisch werkende antidiabetica, zoals de α -glucosidaseremmers, thiazolidinedionen (en metformine).



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Thiazolidinedionen geven slechts kleine kans op hypoglykemie, omdat de werkingsduur erg kort is. Overdosering met α -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 α -glucosidaseremmers als thiazolidinedionen.

Ook bij overdosering met DPP-4-remmers is het ontstaan van hypoglykemie zeldzaam.

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.

Differentiaaldiagnose

Keto-acidose, metabole acidose, honger, anemie, moeheid

Serum-/plasma-/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 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
Overig	-	-

Overige diagnostiek

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

Therapie

Algemeen

Bij ernstige overdosering is intensive 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

1. Absorptievermindering

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



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

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

2. *Eliminatieversnelling*

Dialyse is niet werkzaam bij thiazolidinedionen en meglitinides. DPP-4-remmers zijn zeer matig dialyseerbaar. Bij grote overdoses van sulfonylureumderivaten is hemodialyse wellicht zinvol. 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 α -glucosidaseremmers moet juist de eerste 4-6 uur géén koolhydraathoudend eten en drinken genuttigd worden, omdat sacharose ('suiker') ongeschikt is om een hypoglykemie snel op te heffen. Sacharose wordt namelijk erg langzaam gesplitst in fructose en glucose. Bij hypoglycemische verschijnselen moet in dat geval oraal glucose (dextro) worden toegediend.

Indien hypoglykemie (<3,5 mmol/l): start glucose 50%, 50ml bolus met daarna continue infusie van glucose 10% tot euglykemie. Handhaaf hierbij een glucosespiegel van minimaal 5-6 mmol/l. Start bij kinderen indien mogelijk met glucose 25% en bij neonaten met glucose 10%. Cave rebound hypoglykemie, vooral bij sulfonylureumderivaten! Geef bij rebound hypoglykemie een extra bolus glucose 50%.

Daarnaast worden genoemd (indien bovenstaande maatregelen onvoldoende zijn om de hypoglykemie te corrigeren):

Octreotide: kinderen 1-10ug/kg vs. volwassenen 50-100ug iedere 12uur iv./sc. Octreotide, een langwerkend somatostatine-analoon, kan de vrijgifte van insuline uit de β -cel remmen. Intraveneus glucose kan een tijdelijke hyperglykemie veroorzaken die de afgifte van insuline triggert.

~~Diazoxide 300mg iv. in 1uur bij volwassenen en 1-3mg/kg bij kinderen, iedere 4-12uur. Diazoxide vermindert de calcium-influx in de β -cel en daarmee de insulinesecretie. Cave: hypotensie.~~

Het effect van glucagon bij hypoglykemie is omstreden. Het zou paradoxale hypoglykemie kunnen veroorzaken en heeft daarnaast maar een korte werkingsduur. Geef in geval van nood 1mg iv./sc.

Monitor de bloedglucosespiegel iedere 1 à 2 uur gedurende tenminste 24u, en tijdens slaap ieder uur.

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	50%, 50ml (½ flacon) 25% (indien voorradig)	



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

	< 1	10%	
Octreotide (Sandostatine)	> 12 < 12	50-100ug 1-10ug/kg	ledere 12 uur
Diazoxide	>12 <12	300mg i.v. in 1 uur 1-3mg/kg in 1 uur	ledere 4-12 uur

Auteurs

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

Literatuur

- KNMP/Winap. Informatorium Medicamentorum 2007
- Micromedex: www.thomsonhc.com
- CVZ: Farmacotherapeutisch Kompas 2007
- (Ellenhorn's) Medical Toxicology 3rd edition, 2004. Dart RC et al.
- 1B-tekst glibenclamide, gliclazide, glimepiride, tolbutamide, acarbose, miglitol, sitagliptine, vildagliptine.
- Oral antidiabetic drugs:an overview. Melander. Diabet Med. 1996 Sep;13(9 suppl 6):S143-7
- Features, prevention and management of acute overdose due to antidiabetic drugs. Moor, Wood, Volans. Drug Safety 1993; 9 (3): 218-229
- Management of antidiabetic medications in overdose. Spiller HA. Drug Safety 1998 Nov; 19 (5): 411-24.
- Management of sulfonylurea ingestions. Spiller HA. Pediatric emergency Care 1999: Vol 15(3): 227-230
- 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
- Toxicology of oral antidiabetic medications. Spiller, Sawyer. Am J Health Syst Pharm. 2006 May 15;63(10): 929-38

Bijlagen

nvt

Revisie

27-03-2016 Verwijdering diazoxide als behandeloptie, octreotide heeft de voorkeur en intraveneus diazoxide is niet langer geregistreerd in Nederland