

Metformine

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis.....	2
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose.....	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek.....	4
Therapie.....	4
Auteurs	6
Literatuur.....	6
Bijlagen	7
Revisie.....	7

Algemeen

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

Metformine is een oraal bloedglucoseverlagend middel, behorend tot de biguaniden. Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase. Het activeert adenosinemonofosfaat-geactiveerde proteïne kinase (AMPK) en verhoogt de transportactiviteit van alle typen van membraan glucose-transporters (GLUT). Verder heeft metformine een gunstige invloed op de lipidenstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Deze effecten resulteren in vermindering van de glucoseproductie in de lever, toename van de insulinegevoeligheid van perifere weefsels en een verandering van het glucosemetabolisme in de dam (1).

Metformine is geïndiceerd bij de behandeling van Diabetes mellitus type 2. Vanwege het risico op lactaatacidose was metformine vroeger gecontra-indiceerd bij verminderde nierfunctie. De huidige consensus is dat metformine ook bij verminderde nierfunctie kan worden gebruikt mits de dosering hierop wordt aangepast (2). Stop metformine op de dag van de operatie indien er sprake is van een verhoogd risico op het ontwikkelen van lactaatacidose. Er is geen evidence voor de noodzaak om metformine 48 uur voor de ingreep te staken (3). Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen kunnen mogelijk bijdragen aan het risico op lactaatacidose. Daarom wordt geadviseerd om metformine te staken bij patiënten met een eGFR <30ml/min/1,73m² bij wie intravasculair jodiumhoudend contrastmiddel wordt toegediend (3).

Preparaten

Metformine (hydrochloride) (generiek): tablet, omhuld 500mg, 850 mg, 1000 mg.

Metformine (hydrochloride) (Glucient®): tablet met gereguleerde afgifte 'SR', 500mg, 750mg, 1000mg.

Combinatiepreparaten: empagliflozine/metformine (Synjardy®), ertugliflozine/metformine (Segluromet®), dapagliflozine/metformine (Xigduo®), linagliptine/metformine (Jentadueto®), glibenclamide/metformine (Glucovance®), pioglitazon/metformine (Competact®), sitagliptine/metformine (Janumet®), vildagliptine/metformine (Eucreas®) (1).

Synoniemen

-

Toxische dosis

Therapeutische dosis

Gewonde tablet: aanvankelijk 500-850mg 2-3x per dag. Max. 1000mg 3x per dag.

Tablet met gereguleerde afgifte: begindosering 500mg 1x per dag. Max. 2000mg 1x per dag (3).

Toxische dosis/spiegel

Er dient onderscheid gemaakt te worden tussen acute (d.w.z. acute metformine overdosering) en chronische intoxicatie (d.w.z. toxiciteit bij therapeutisch gebruik, bijvoorbeeld t.g.v. nierfunctiestoornissen). Bij doseringen tot en met 85 g metformine is geen hypoglykemie waargenomen, hoewel in dit soort omstandigheden wel lactaatacidose optrad. Acute overdosering met metformine of het gelijktijdig aanwezig zijn van geassocieerde risicofactoren kan leiden tot lactaatacidose (4). Er is geen eenduidige relatie tussen de metforminespiegel, toxiciteit en mortaliteit (5, 6, 7). Plasmaconcentraties van metformine zijn daarom beperkt bruikbaar ter beoordeling van het klinisch beeld. Metformineconcentraties hoger dan 5 mg/L zouden kunnen leiden tot ontwikkeling van lactaatacidose. Een metformineconcentratie hoger dan 20-50 mg/L wordt geassocieerd met een ongunstige uitkomst (8).

Antidotum

Er is geen specifiek antidotum tegen metformine (9).

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

Absorptie	Metformine wordt na orale toediening onvolledig geabsorbeerd, 20-30% van de ingenomen dosis metformine komt rechtstreeks in de feces terecht (8, 9). De biologische beschikbaarheid is $55 \pm 16\%$ (10). De maximale plasmaconcentratie (Tmax) van de normale tablet wordt in circa 1 - 3 uur bereikt. De Tmax van de tablet met gereguleerde afgifte wordt pas na ca. 7 uur bereikt (1, 8, 9). Ten gevolge van saturatie, leiden hogere doseringen tot een relatief lagere biologische beschikbaarheid (9).
Distributie	Na absorptie vindt accumulatie plaats in het maagdarmkanaal, speekselklieren, nieren en lever (9, 11, 12). Het verdelingsvolume (Vd/F) is circa 300 L (10). Eiwitbinding van metformine is verwaarloosbaar (10, 11, 12, 13), maar het lijkt zich wel te binden aan de

erythrocyten gezien de halfwaardetijd in volbloed hoger is dan in serum en plasma (1, 9). 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 (10).

Metabolisme	Niet van toepassing, er zijn tot nog toe geen metabolieten van metformine aangetoond bij mensen (10, 12, 14).
Eliminatie	Metformine wordt via tubulaire secretie en glomerulaire filtratie bijna volledig onveranderd met de urine uitgescheiden (2, 11). Deze renale klaring is 507 ± 129 ml/min (10). Bij normale nierfunctie is 90% binnen 24 uur uit het plasma geklaard (9). De plasma eliminatiehalfwaardetijd bedraagt circa 5-7 uur (1, 10). De terminale plasma halfwaardetijd bedraagt circa 9-19 uur als gevolg van redistributie (10). Bij nierfunctiestoornissen is de halfwaardetijd aanzienlijk verlengd.

Klinisch beeld

Indien effecten optreden na overdosering van metformine, ontstaan in eerste instantie klachten als misselijkheid, braken, buikpijn en diarree. 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. Verder ontstaat in sommige gevallen na 4-9 uur na ingestie een lactaatacidose (8).

Lactaatacidose

Lactaatacidose is een zeer zeldzame maar ernstige stofwisselingsafwijking en ontstaat door verhoogde productie of gestoorde klaring van lactaat. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen type A en type B lactaatacidose. Bij type A wordt lactaat gevormd ten gevolge van hypoxie in de weefsels. Dit in tegenstelling tot type B, waarbij lactaatvorming en verandering van het metabolisme plaats vinden in aerobe omstandigheden. De lactaatacidose bij acute metformine-intoxicatie behoort tot type B.

Bij lactaatacidose worden o.a. de volgende symptomen gezien: maag-darmklachten, bewustzijnsdaling, verwardheid, agitatie, hypothermie, tachypnoe, hyperventilatie (Kussmaul's ademhaling), hypotensie, tachycardie en ventriculaire aritmieën. Ook kan nierinsufficiëntie ontstaan en in zeldzame gevallen multi-organafalen. Ernstige lactaatacidose kan een fatale afloop hebben. Bij therapeutisch gebruik bij patiënten zonder co-morbiditeit, treedt echter slechts zelden een lactaatacidose op (8, 15, 16, 17).

In de literatuur wordt ook onderscheid gemaakt tussen metformine geïnduceerde en metformine geassocieerde lactaatacidose, respectievelijk als MILA en MALA afgekort (18). MILA komt het meest voor bij acute intoxicatie, terwijl MALA het meest voorkomt bij chronische intoxicatie t.g.v. risicofactoren. MALA komt in de praktijk veel vaker voor dan MILA.

Risicofactoren lactaatacidose

Metformineophoping treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose. Risicofactoren voor acute verslechtering van de nierfunctie zijn bijvoorbeeld dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) en/of het gebruik van geneesmiddelen die acuut de nierfunctie kunnen schaden (zoals RAS-remmers, diuretica en NSAID's). Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, onvoldoende gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en alle omstandigheden die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die lactaatacidose kunnen veroorzaken (4).

Differentiaal diagnose

De ernst van de metformine-intoxicatie hangt niet zozeer af van de metforminespiegel. Het klinisch beeld en de serumlactaatspiegel (en dus niet de metforminespiegel!) dienen als leidraad voor het bepalen van de ernst van de intoxicatie en het te volgen beleid, inclusief de indicatie voor dialyse. Andere oorzaken van en risicofactoren op lactaatacidose, zoals in de vorige paragraaf besproken dienen te worden beoordeeld.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Het bepalen van de metformine serumconcentratie is alleen zinvol om aanwezigheid van metformine te bevestigen.

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

Bij patiënten met een potentiële matige tot ernstige metformine-intoxicatie dienen iedere 2 uur de lactaatconcentratie en de arteriële pH te worden bepaald, gedurende tenminste 8 uur na inname van gewone tabletten of tenminste 12 uur na inname van tabletten met gereguleerde afgifte. Bij ontwikkeling van lactaatacidose dient dit uiteraard te worden voortgezet (8).

Voorts wordt aangeraden om ook elektrolyten (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-), bloedglucose en albumine te bepalen. Een verhoogde anion gap kan passen bij een lactaatacidose of andere vormen van acidose, zoals bijvoorbeeld ketoacidose. Overweeg aanvullend ketonen in plasma of urine te bepalen om te kunnen differentiëren met een diabetische of alcoholische ketoacidose (19).

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 ($\text{HCO}_3^- < 20 \text{ mmol/L}$).

Therapie

Ondersteunende maatregelen

Bewaken vitale functies. Correctie van hypoxie, hemodynamische instabiliteit, dehydratie en elektrolyten. Infuusvloeistoffen met lactaat (Ringers) zijn gecontra-indiceerd (9).

Absorptievermindering metformine

Bij acute intoxicaties (TS) is toedienen van actieve kool in combinatie met een laxans (zie tabel 1) geïndiceerd. In verband met de mogelijke binding van metformine aan de darmwand, is dit tot enkele uren na inname mogelijk nog zinvol (9). Houd hierbij ook rekening met de vertraagde opname van metformine tabletten met gereguleerde afgifte (Glucient), waarbij de Tmax pas na ca. 7 uur bereikt wordt!

Eliminatieversnelling metformine en lactaat

De meest effectieve methode voor de verwijdering van lactaat en metformine is hemodialyse. Indien de conditie van de patiënt hemodialyse niet toestaat is continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH) te overwegen (klaring tot 50ml/min). Hemodialyse wordt aangeraden bij een lactaatconcentratie >20 mmol/L en een arteriële pH <7,0. Hemodialyse dient te worden overwogen bij een lactaatconcentratie >15-20 mmol/L en een arteriële pH <7,1. Bovengenoemde grenswaarden zijn niet absoluut en dienen ter indicatie! In geval van hemodynamische shock, nierfunctiestoornissen, leverfalen en/of verminderd bewustzijn is de drempel voor initiëren van hemodialyse verlaagd. Hemodialyse kan worden stopgezet indien de lactaatconcentratie is gedaald tot <3 mmol/L en de arteriële pH is toegenomen tot > 7,35. Aangezien er geen duidelijke correlatie bestaat tussen de metformineconcentratie en de ernst van de intoxicatie, dient de metformineconcentratie hierbij niet leidend te zijn. Na dialyse bij intoxicatie of accumulatie door een nierfunctiestoornis kan redistributie van metformine optreden. Herhaling van hemodialyse kan noodzakelijk zijn.

Let op: Bij ernstige metformine-intoxicaties kan de productie van lactaat sneller zijn dan de eliminatie door hemodialyse. In deze gevallen is het raadzaam om de hemodialyse-behandeling toch te continueren totdat de lactaatspiegel genormaliseerd is en de nierfunctie voldoende hersteld is, ondanks dat het geen effect lijkt te hebben (8)

Correctie bloedglucose

In geval van een verlaagde bloedglucose, meestal bij co-ingestie van andere bloedglucoseverlagende middelen, dient intraveneus glucose te worden toegediend volgens de gangbare richtlijnen.

Correctie pH

Intraveneuze toediening van natriumbicarbonaat ter correctie van de arteriële pH is controversieel bij een metformine-geassocieerde lactaatacidose. Hierbij zou een paradoxale intracellulaire acidose kunnen optreden, met risico op o.a. hypernatriëmie en andere elektrolytstoornissen. Voorgesteld wordt om natriumbicarbonaat niet op geleide van de arteriële pH toe te dienen, maar bij tekenen van afname van de buffercapaciteit, waarbij een bicarbonaat-concentratie lager dan 5 mEq/L als grenswaarde dient. Het risico op genoemde nadelige effecten van toediening van natriumbicarbonaat is verlaagd tijdens uitvoering van hemodialyse (20).

Correctie 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 (19).

Observatie

Het ontstaan van een lactaatacidose kan enkele uren duren. Bij een bewezen acute metformine-intoxicatie met geen tot milde symptomen wordt aanbevolen de patiënt tot minimaal 8 uur na inname van gewone tabletten of 12 uur na inname van tabletten met gereguleerde afgifte (Glucient) te observeren.

Tabel 1. Doseerschema geneesmiddelen (8)

Geneesmiddel	Leeftijd	Dosering	Bijzonderheden
--------------	----------	----------	----------------

TOXICOLOGIE.ORG

Actieve kool granulaat (Carbomix)	≥12 jaar	50 g (1 flacon)	<ul style="list-style-type: none">• Absorptievermindering• Geen tabletten!
	1 mnd tot <12 jaar	1 g/kg (max. 50 g)	
Natriumsulfaat	Volwassenen	30 g (richtlijn 30 g in 100 mL water)	<ul style="list-style-type: none">• Bij éénmalige toediening van AK is laxans <u>alleen</u> geïndiceerd bij inname van toxinen die darmperistaltiek verminderen.• Bij herhaalde toediening van AK is laxans geïndiceerd op geleide van het ontlastingspatroon.• Let op: gebruik van laxantia kan elektrolytstoornissen induceren
	Kinderen	0.5 g/kg (max 30 g, kinderen krijgen een kleiner volume van de 30% oplossing dan volwassenen)	

Auteurs

Prof. Dr. H.R. Bouma, internist acute geneeskunde-farmacoloog-immunoloog, UMCG
Drs. K. Hoogenberg, internist-endocrinoloog, Martini Ziekenhuis

Eerste herziening

Prof. Dr. H.R. Bouma, internist acute geneeskunde-farmacoloog-immunoloog, UMCG
Drs. K. Hoogenberg, internist-endocrinoloog, Martini Ziekenhuis

Tweede herziening

Drs. B.J.W. van de Steeg, openbaar apotheker-klinisch farmacoloog, Apotheek Van Poppel
Prof. dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc

Literatuur

1. Informatorium Medicamentorum KNMP Kennisbank en Farmacotherapeutisch Kompas Zorginstituut Nederland. Online geraadpleegd op 3 mei 2024.
2. KNMP Kennisbank: Geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie KNMP. Online geraadpleegd op 3 mei 2024.
3. Veilig gebruik van geneesmiddelen: Jodiumhoudend CM en Diabetes Mellitus (DM). Federatie van Medisch Specialisten. 01-11-2017.
https://www.richtlijndatabase.nl/richtlijn/veilig_gebruik_van_contrastmiddelen/jodiumhoudend_cm_en_diabetes_mellitus_dm.html
4. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC).
<https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/rvg31999>
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum UMC Utrecht. Stofmonografie metformine. 01-12-2023. <https://www.vergiftigingen.info/>
9. Spiller HA, Sawyer TS. Toxicology of oral antidiabetic medications. American journal of health-system pharmacy. 2006;63(10):929-38.
10. 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.
11. Spiller HA. Management of antidiabetic medications in overdose. Drug safety. 1998;19(5):411-24.
12. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clinical pharmacokinetics. 1996;30(5):359-71.
13. 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.
14. 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. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/glucophage-glucophage-forte-risidon-dianben>
15. 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.
16. 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.
17. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy. Drugs. 1999;58 Suppl. 1:55-60; discussion 75-82.
18. Mueller L, Moser M, Prazak J, Fuster DG, Schefold JC, Zuercher P. Metformin's Role in Hyperlactatemia and Lactic Acidosis in ICU Patients: A Systematic Review. *Pharmacology*. 2023;108 (3): 213-223.
19. de Vries A, Gans R, Levi M. Acute Boekje (Nederlandsche Internisten Vereniging). Alphen aan den Rijn: van Zuiden Communications B.V.; 2009.
20. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. The New England journal of medicine. 2014;371(24):2309-19.

Bijlagen

-

Revisie

23-09-2024