

## Lactaatacidose door metformine

# Zeldzaam én gevaarlijk

Behandeling met metformine kan in zeldzame gevallen leiden tot lactaatacidose. Het nauwlettend volgen van risicofactoren zoals nier- en leverfunctiestoornissen kan deze ernstige bijwerking voorkomen.

Tekst | Anneke Passier en  
Eugène van Puijtenbroek

Het gebruik van metformine is de eerste stap bij de orale medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus type 2 volgens de tweede herziene NHG-Standaard [1]. De laatste jaren is het gebruik van metformine in Nederland fors toegenomen. Metformine stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie. Metformine vermindert de glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse in de spieren. Het verbetert de perifere insulinegevoeligheid, door metabole effecten op insulinegevoelige weefsels (onder andere verbetering van glucosetransport). Daarnaast verlaagt metformine de gastro-intestinale glucoseabsorptie en verbetert het indirect de respons op glucose van de bètacellen van de eilandjes van Langerhans, door afname van – de schadelijke effecten op deze cellen van – hyperglykemie en verhoogde concentratie vrije vetzuren [2].

Lactaatacidose is een bekende en gevreesde complicatie van de behandeling met metformine. In 30-50 % van de gevallen is sprake van een fatale afloop [3]. Vroege symptomen van lactaatacidose zijn misselijkheid, braken en diarree. Omdat deze algemene verschijnselen van zichzelf al een hoge achtergrondincidentie hebben, kan het herkennen van de



Bij lactaatacidose kunnen spierpijn, toenemende sufheid, maagdarmklachten, dyspneu, hypothermie, hypotensie of coma optreden.

vroege stadia van lactaatacidose moeilijk zijn. In een later stadium kunnen spierpijn, toenemende sufheid, maagdarmklachten, dyspneu, hypothermie, hypotensie of coma optreden.

Bij verdenking op lactaatacidose dient het gebruik van metformine vanzelfsprekend gestopt te worden en is specialistische behandeling geboden. De behandeling van een lactaatacidose is primair gericht op de behandeling van de onderliggende oorzaak. Metformine kan via hemodialyse worden verwijderd.

### Fatale afloop

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb heeft in de periode tussen 1985 en eind juni 2007 in totaal dertien meldingen ontvangen van lactaatacidose tijdens het gebruik van metformine [4]. Deze meldingen betroffen zeven vrouwen en zes mannen met een gemiddelde leeftijd van 66,8 jaar (spreiding 55-78). Zesmaal werd een fatale afloop gemeld. De tijd tussen de start van het metforminegebruik en het optreden van de lac-

taatacidose varieerde van twee weken tot vijftien jaar. Dit kan verklaard worden door het feit dat de lactaatacidose in veel gevallen pas optreedt wanneer de patiënt tijdens een goed ingestelde behandeling (alsnog) een risicofactor ontwikkelt, zoals verslechtering van de nierfunctie. Ook bij alle meldingen die Lareb ontving was sprake van bekende risicofactoren die de kans op ontwikkeling van een lactaatacidose vergroten, zoals nierinsufficiëntie. Bij een patiënt was bovendien sprake van overdosering. Vijf van deze casussen zijn naar aanleiding van een publicatie van de betreffende casussen bij Lareb gemeld [5-9].

In de Lareb-databank is lactaatacidose sterk geassocieerd met het gebruik van metformine (odds-ratio 349; 95%-betrouwbaarheidsinterval 163-745). Dit duidelijke verband tussen metformine en lactaatacidose is eveneens in de databank van de Uppsala Monitoring Centre van de World Health Organization terug te vinden: 1456 van het totaal van 2002 meldingen van lactaatacidose waren hier geassocieerd met metfor- ➤

## Meldingen van lactaatacidose tijdens het gebruik van metformine

Patiënt	Dosering	Aanvullende risicofactoren	Latentietijd; afloop; opmerkingen
Man, 77 jaar	eenmaal daags 850 mg	decompensatio cordis?	onbekend; hersteld
Man, 51 jaar	tweemaal daags 500 mg	leverinsufficiëntie?	2 weken; hersteld
Man, 50 jaar	driemaal daags 850 mg	decompensatio cordis?	
Vrouw, 52 jaar	driemaal daags 850 mg	alcoholisme, levercirrhose, nierfunctiestoornissen	onbekend; patiënt overleden; gepubliceerd [5]
Man, 75 jaar	tweemaal daags 500 mg	nierinsufficiëntie	onbekend; patiënt overleden
Man, 65 jaar	tweemaal daags 1000 mg	septische shock, pyelonefritis	onbekend; patiënt overleden
Vrouw, 59 jaar	tweemaal daags 850 mg	nierinsufficiëntie	5 jaar na start; patiënt overleden
Vrouw, 72 jaar	driemaal daags 850 mg	nierinsufficiëntie	15 jaar; lactaatacidose hersteld, blijvende nierinsufficiëntie; gepubliceerd [6]
Vrouw, 77 jaar	per abuis overdosis voorgeschreven: eenmaal daags 850 mg + tweemaal daags 1000 mg	verminderde nierfunctie?	24 dagen na dosisverhoging; hersteld
Vrouw, 70 jaar	tweemaal daags 850 mg	nierinsufficiëntie	5 jaar; hersteld
Vrouw, 75 jaar	driemaal daags 850 mg	nierinsufficiëntie	onbekend; patiënt overleden; gepubliceerd [7]
Vrouw, 66 jaar	driemaal daags 850 mg	retinopathie, nefropathie	7 maanden; hersteld; gepubliceerd [8]
Vrouw, 80 jaar	tweemaal daags 500 mg	nierinsufficiëntie	onbekend; hersteld; gepubliceerd [9]

Al komt het zelden voor, lactaatacidose is een bekende en gevreesde complicatie van de behandeling met metformine. In 30-50 % van de gevallen is sprake van een fatale afloop. Bij verdenking op lactaatacidose dient het gebruik van metformine vanzelfsprekend gestopt te worden en is specialistische behandeling geboden.

mine (odds-ratio 313, 95%-betrouwbaarheidsinterval 292-336).

### Risicofactoren

Metformine remt de omzetting van lactaat (melkzuur) in glucose in de lever en vermeerderd daarnaast de lactaatproductie in de darm en de skeletspier. Normaal gesproken neemt bij gebruik van metformine de plasmalactaatspiegel niet toe. Waarschijnlijk omdat metformine, in tegenstelling tot fenformine, de lactaatoxidatie niet remt, maar juist stimuleert [5]. Lactaatacidose bij metforminegebruik kan ontstaan door accumulatie van metformine in de weefsels, veelal als gevolg van een verminderde excretie via de nieren. Gebruik van metformine is dan ook gecon-

traïndiceerd bij nierfalen of nierdysfunctie. Gerapporteerde gevallen van lactaatacidose bij patiënten die metformine gebruiken zijn vooral vastgesteld bij diabetespatiënten met significant nierfalen. Dit is ook het geval bij de bij Lareb gerapporteerde casussen.

De kans op een lactaatacidose bij het gebruik van metformine neemt toe indien het lactaatgehalte reeds verhoogd is door andere oorzaken. Zo kunnen leverfunctiestoornissen of alcoholmisbruik een verhoging van de melkzuurspiegel geven ten gevolge van een verminderd verbruik van melkzuur. Ook tijdens omstandigheden waarbij sprake is van weefselhypoxie, zoals hartfalen, hartinfarct of shock, wordt door anaeroob metabolisme een overmaat aan lactaat geproduceerd. Ten slotte kan lactaatacidose tijdens metforminegebruik ontstaan door een combinatie van genoemde factoren (metformineaccumulatie en anaeroob metabolisme) [10].

Lactaatacidose in samenhang met metformine is zeldzaam en zou slechts met een gemiddelde incidentie van 3 per 100.000 patiëntjaren optreden, vooral bij patiënten die een of meer contra-indicaties voor het gebruik van metformine hebben [3, 11]. Hiermee in overeenstemming is de conclusie van de recente meta-analyse van Salpeter e.a., waarin in totaal 26.088 patiënten (65.621 patiëntjaren) werden bestudeerd.

Hieruit kwam naar voren dat er geen bewijs is voor een verhoogde kans op met metformine geassocieerde lactaatacidose, indien de contra-indicaties in acht worden genomen [12].

Met name bij oudere patiënten bestaat het risico dat zich in de loop der tijd toch risicofactoren voor het ontstaan van een lactaatacidose ontwikkelen. Het is daarom aan te bevelen om bij langdurig gebruik van metformine periodiek na te gaan of zich inmiddels risicofactoren voor het ontstaan van een lactaatacidose ontwikkeld hebben en zo nodig de farmacotherapie hierop aan te passen.

### Veilig gebruiken

Metformine speelt een belangrijke rol bij de behandeling van diabetes mellitus type 2. Het kan veilig gebruikt worden, als de contra-indicaties in acht worden genomen. Bij de dertien meldingen van lactaatacidose tijdens het gebruik van metformine die het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb heeft ontvangen, lijken additionele risicofactoren een belangrijke rol te hebben gespeeld.

Anneke Passier en Eugène van Puijenbroek zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb in 's-Hertogenbosch.

### LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op [pw.nl](http://www.pw.nl).

**L**areb

In elke PW-special met een farmacotherapeutisch onderwerp schenkt het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb aandacht aan een bijwerking en geeft een advies voor de patiënt. Het Lareb is afhankelijk van meldingen en roept de apothekers op deze te blijven insturen: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## LITERATUUR

- 1 Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2, tweede herziening. Huisarts Wet. 2006;40(3):137-52.
- 2 Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR, et al. Intern Med. 2002;137(1):25-33. Metformin: an update.
- 3 Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy. Drugs. 1999;58 Suppl 1:55-60; 75-82.
- 4 Aantal voorschriften metformine 2001-2005. Genees- en hulpmiddelen Informatie Project van het College voor Zorgverzekeringen 2006, 19-12.
- 5 Houwerzijl EJ, Snoek WJ, Van Haastert M, et al. Ernstige lactaatacidose bij metforminegebruik bij een patiënt met contra-indicaties voor metformine. Ned Tijdschr Geneesk. 2000;144:1923-6.
- 6 Schure PJ, De Gooijer A, Van Zanten AR. Unexpected survival from severe metformin-associated lactic acidosis. Neth J Med. 2003;61(10):331-3.
- 7 Soomers AJM, Tack CJ. Ernstige lactaatacidose bij metforminegebruik bij een patiënt met een contra-indicatie voor metformine. Ned Tijdschr Geneesk. 2001;145(2):104-5.
- 8 Doorenbos CJ, Bosma RJ, Lamberts PJ. Use of urea containing dialysate to avoid disequilibrium syndrome, enabling intensive dialysis treatment of a diabetic patiënt with renal failure and severe metformin induced lactic acidosis. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(6):1303-4.
- 9 Kramers K. Buikpijn en lactaatacidose door metformine. Pharm Weekbl. 2006;38:1196-7.
- 10 English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. Postgrad Med J. 2004;80(943):253-61.
- 11 Horlen C, Malone R, Bryant B, et al. Frequency of inappropriate metformin prescriptions. JAMA. 2002;287(19):2504-5.
- 12 Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2006 (1):CD002967.