

Metformine-intoxicatie: een combinatie van ernstige hypoglykemie en lactaatacidose

D. (Dinette) Agterhuis¹, H. (Hanneke) Freling¹, M. (Margreet) Henstra², Th.F. (Thiemo) Veneman^{1,3}

SAMENVATTING

Metformine is wereldwijd het meest gebruikte orale plasmaglucoseverlagende middel. Metformine is zeer effectief bij patiënten met type 2-diabetes mellitus (DM2). Het wordt over het algemeen goed verdragen, maar is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie. Metformine veroorzaakt geen hypoglykemie,

ofschoon wij in deze casus wel hypoglykemie beschrijven na gebruik van een overdosis van metformine.

Een andere, bekende bijwerking – die weliswaar zeldzaam maar potentieel levensbedreigend is – is het optreden van lactaatacidose, ook wel metformin-associated lactic acidosis (MALA) genoemd. De ernstige gevolgen van een overdosis

metformine, de pathofysiologische mechanismen en de klinische consequenties van lactaatacidose in combinatie met ernstige hypoglykemie worden in dit artikel beschreven.

Vroege herkenning en snelle klinische interventie is in het geval van een auto-intoxicatie met metformine van levensbelang teneinde overlijden te voorkomen.

INTRODUCTIE

Metformine is het meest voorgeschreven orale plasmaglucoseverlagende middel in de behandeling van DM2.¹ Een potentieel levensbedreigende complicatie is het optreden van lactaatacidose, metformin-associated lactic acidosis (MALA). De incidentie wordt geschat op 0,03 gevallen/1.000 patiëntjaren.¹ MALA wordt in het algemeen geassocieerd met dehydratie, in het bijzonder als de renale klaring is afgenomen. Onbehandeld is de prognose slecht en de mortaliteit hoog.¹

Omdat metformine de insulinesecretie niet stimuleert, leidt het gebruik ervan zelden tot hypoglykemie. Hypoglykemie wordt meestal toegeschreven aan simultaan gebruik van andere plasmaglucoseverlagende middelen.⁴

Wij beschrijven een casus van een auto-intoxicatie met metformine, resulterend in een combinatie van ernstige lactaatacidose (LA) en ernstige hypoglykemie van < 0,1 mmol/l.

Het doel is om het gevaar te beschrijven van een overdosis van het veelvuldig gebruikte middel metformine, een combinatie van LA en hypoglykemie, en het belang van snelle herkenning en interventie.

CASUS

Een veertigjarige patiënt werd gepresenteerd op de Spoedeisende Hulp (SEH) van ons ziekenhuis, na thuis bewusteloos te zijn aangetroffen, met een Glasgow-comaschaal van E1M1V1. Zijn medische voorgeschiedenis bestond uit DM2 en schizofrenie, behandeld met metformine, citalopram en aripiprazol respectievelijk. Het was onduidelijk hoelang de patiënt buiten bewustzijn was geweest, echter 16 uur tevoren was de patiënt nog in goede conditie gezien. Vanwege de lage EMV-score en dreigende respiratoire insufficiëntie werd de patiënt door de ambulanceverpleging geïntubeerd. Tijdens die procedure braakte hij. De maaginhoud bevatte ongeveer 10 tabletten, overeenkomend met zijn ochtendmedicatie.

Bij aankomst op de SEH was het ademgeruis normaal, de zuurstofsaturatie 100%, bloeddruk 78/50 mmHg, pols 100 bpm. De extremiteiten waren koud. De pupillen waren symmetrisch, maar reageerden niet op licht. De – rectaal gemeten – lichaamstemperatuur bedroeg 29,9 graden Celsius.

Laboratoriumonderzoek toonde een plasmaglucosec concentratie < 0,1 mmol/l, CRP 5 mg/l, leukocytenconcentratie $32,0 \times 10^9$, ernstige metabole acidose (pH 6,92, pCO₂ 6,7 Kpa, bicarbonaat 10 mmol/l, pO₂ 10,8 Kpa), aniongap 34, plasmalactaatconcentratie 18,8 mmol/l en ethanol < 0,1 g/l.

Middels een computertomografiescan (CT) kon hoofd- en nekletsel worden uitgesloten.

Toxicologiescreening van urine bleef negatief.

De differentiaaldiagnose bestond onder andere uit sepsis en acute metformine-intoxicatie met ernstige lactaatacidose en hypoglykemie. De patiënt werd behandeld met volumesuppletie en glucose-infusie, en werd opgenomen op de intensivere afdeling, alwaar hemodialyse werd gestart om metformine en lactaat uit te wassen. Er werd gestart met breed spectrum antibiotica (amoxicilline/clavulaanzuur en eenmalig gentamycine na afname van bloedkweeken). Gedurende de volgende twee dagen werd hemodia-

¹ Afdeling Intensive Care, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

² Afdeling Farmacologie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

³ Afdeling Interne geneeskunde, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo

Correspondentie:

T. Veneman

Ziekenhuisgroep Twente Almelo

Afdeling Interne geneeskunde

Postbus 7600, 7600 SZ Almelo

tfteneman@hetnet.nl

lyse alternerend afgewisseld met continue veno-veneuze hemofiltratie (CVVH). Aanvankelijk nam de plasmalactaatconcentratie toe tot een maximum van 23,8 mmol/l, terwijl een blijvende neiging tot hypoglykemie persisteerde. Intraveneuze toediening van noradrenaline was nodig voor hemodynamische ondersteuning. De patiënt ontwikkelde acuut nierfalen en een ernstige aspiratiepneumonie. Een CT-scan van het gehele lichaam werd vervaardigd om een lymforeticulaire maligniteit als oorzaak van de hypoglykemie uit te sluiten.

Na twee dagen nam de plasmalactaatconcentratie uiteindelijk af, en normaliseerde de plasmaglucosecconcentratie. Ook de toediening van noradrenaline kon worden afgebouwd. De plasmametformineconcentratie bleek uitzonderlijk hoog te zijn: 72 mg/l (therapeutische range 1-2mg/l), terwijl de plasma-insuline en C-peptide-concentraties normaal waren. De bloedkweken bleven negatief, waardoor een metformine-geïnduceerde lactaatacidose uiteindelijk waarschijnlijker werd geacht dan sepsis. Nadat de ondersteunende therapie afgebouwd was, kon de patiënt negen dagen na opname worden gedetubeerd en worden ontslagen naar de afdeling Interne geneeskunde. Drie dagen later werd hij in goede conditie naar huis ontslagen.

DISCUSSIE

Mits correct gebruikt, met inachtneming van de contra-indicaties, is metformine een veilig medicament.¹ Gepoolde data in een Cochrane-review (2010) beschrijven geen gevallen van fatale of niet-fatale lactaatacidose tijdens 70.490 patiëntjaren van metforminegebruik, noch enige verandering van de plasmalactaatconcentratie.¹ Desalniettemin kan als gevolg van metforminegebruik inderdaad lactaatacidose ontstaan, en dan meestal bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bailery et al. beschreven 0,03 gevallen van lactaatacidose per 1.000 patiëntjaren.¹ Primaire risicofactoren voor de ontwikkeling van MALA zijn onder andere nierfalen of een gelijktijdig optredende aandoening leidend tot hypoxemie of nierfalen.³

Lactaatacidose wordt gedefinieerd als een arteriële pH < 7,35 en plasmalactaatconcentratie > 5,0 mmol/l. Volgens de Cohen en Woods-classificatie uit 1979 bestaan er twee types lactaatacidose, gebaseerd op de aanwezigheid (type A) of afwezigheid (type B) van adequate weefselperfusie of oxygenatie. MALA is een type B-lactaatacidose.^{1,3}

De pathogenese van MALA in het geval van metformine-overdosering is complex en wordt niet volledig begrepen.^{1,3} Metformine draagt bij aan een toename van de lactaatproductie door de intestinale mucosa en onderdrukt pyruvaat-carboxylase, hetgeen de klaring van lactaat doet afnemen. In recent onderzoek wordt gespeculeerd over de rol van bepaalde genen die coderen voor metformine- en lactaattransporters. Dat zou kunnen verklaren waarom er verschillen bestaan onder metforminegebruikers ten aanzien van de gevoeligheid voor het ontwikkelen van hyperlactacidemie.⁴

Lactaatacidose wordt in toenemende mate waargenomen onder patiënten na overdosering, ofschoon de exacte incidentie onbekend is.^{4,5,6} Volgens diverse vergiftigingen-

tra wordt lactaatacidose bij 3,5% van de metforminegebruikers gezien, en slechts 16% van deze blootstellingen zijn het gevolg van opzettelijke mono-overdoseringen met metformine.⁵ In de meeste gevallen wordt de plasmametformineconcentratie niet genoemd.^{5,6} In onze casus beschrijven we niet alleen de plasmametformine- en lactaatconcentraties ten tijde van de presentatie, maar bepaalden we ook de concentraties na dialyse, waarmee we waardevolle informatie verzamelden voor toekomstig onderzoek. Metformine kan gemakkelijk worden uitgewassen middels dialyse, hetgeen de behandeling van keuze is, omdat het niet gebonden is aan eiwit. In onze casus echter verslechterde de ernst van de LA in eerste instantie ondanks hemodialyse. Waarschijnlijk was de lactaatproductie groter dan de uitwassing, mogelijk als gevolg van een tegelijkertijd optredende type A-lactaatacidose, veroorzaakt door hypotensie. Bovendien zou de infusie van de glucoseoplossing hebben kunnen bijgedragen aan de initiële verslechtering van de plasmalactaatconcentratie, omdat een toename van het metabolisme van intracellulaire glucose tot een toename van lactaatproductie kan leiden.^{4,5} Aangetoond is dat in ernstige gevallen van overdosering met hoge plasmametformineconcentraties de duur van dialyse verlengd moet worden om adequate verwijdering van lactaat uit de intracellulaire ruimte te bewerkstelligen.^{6,7}

De prognose van lactaatacidose is slecht. Echter, als lactaatacidose wordt veroorzaakt door metformine zonder dat er andere onderliggende aandoeningen, bijvoorbeeld leverfalen, aanwezig zijn, dan zijn de overlevingskansen hoger.^{1,3} Hogere metforminespiegels zijn geassocieerd met een betere prognose, deels omdat de causale rol van metformine daarmee duidelijk wordt, maar ook omdat wordt verondersteld dat metforminestapeling een beschermend effect zou kunnen hebben.^{3,8} De aanwezigheid van hypotensie, acidose, hyperglykemie en coma houden allemaal verband met een slechtere uitkomst.⁸ Onze patiënt voldeed aan al deze criteria, op hyperglykemie na, maar overleefde desondanks, mogelijk als gevolg van het feit dat de lactaatacidose werd veroorzaakt door mono-metformine-intoxicatie met hoge plasmametformineconcentraties.

Hypoglykemie tot het niveau van < 0,1 mmol/l is niet eerder beschreven onder metforminegebruikers. Metformine geassocieerde hypoglykemie is weliswaar eerder beschreven, zowel bij therapeutische doseringen als bij overdosering.^{2,6} De laagste plasmaglucosecconcentratie die in de literatuur beschreven is, bedraagt 0,67 mmol/l bij een patiënt die geen andere glucoseverlagende middelen dan metformine gebruikte.⁷ In de meeste gevallen werden tegelijkertijd sulfonylureumderivaten gebruikt. Hypoglykemie bij metforminemonotherapie is meestal het gevolg van een combinatie van slechte voedselinname, zware lichamelijke inspanning, en/of comorbiditeit, waaronder sepsis.^{6,9} Daarnaast is van sommige medicamenten interactie aangetoond met metformine, waardoor hypoglykemie ontstaat (bijvoorbeeld rifampicine).⁶ Onze patiënt verkeerde in een normale voedingsstatus, had geen toegang tot sulfonylureumderivaten of insuline, had geen relevante comorbiditeit, en er was geen bewijs van gebruik van andere medicatie. De ernst van de hypoglykemie beschreven in deze casus

zou kunnen worden verklaard door het feit dat de orale absorptie, de opname door de lever en de renale klaring van metformine grotendeels worden gemedieerd door *organic cation transporters* (OCTs). Verschillen in de mate van expressie van deze transporters in de lever kan bijdragen aan de variatie van de opname door de lever en daarmee in klinische effecten.⁴

De toename van de osmolgap ten tijde van de presentatie zorgde voor een diagnostisch dilemma, omdat het vaak wordt veroorzaakt door blootstelling aan toxische alcoholen.¹⁰ De serumethanolspiegel van onze patiënt was < 0,1 g/l en er was geen bewijs van inname van alcoholhoudende producten. De verhoogde osmolgap zou wel kunnen worden verklaard door de extreme hypotensie.¹⁰ Maar het is eerder beschreven bij metformine-intoxicaties per se.⁵

Concluderend, ondanks het feit dat een combinatie van ernstige lactaatacidose en hypoglykemie aanwezig was, hetgeen beide potentieel levensbedreigende aandoeningen zijn, overleefde onze patiënt door snelle herkenning, diagnosestelling en therapeutische interventies.

REFERENTIES

- 1 Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Editorial Group: Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD002967. doi: 10.1002/14651858.CD002967.pub4.
- 2 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):193-203. doi: 10.2337/dc08-9025. Epub 2008 Oct 22.
- 3 Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2010 Sep 1;33(9):727-40. doi: 10.2165/11536790-000000000-00000.
- 4 Lalau JD, Azzoug ML, Kajbaf F, Briet C, Desailoud R. Metformin accumulation without hyperlactataemia and metformin-induced hyperlactataemia without metformin accumulation. *Diabetes Metab*. 2014 Jun;40(3):220-3. doi: 10.1016/j.diabet.2013.12.003. Epub 2014 Jan 10.
- 5 Wills BK, Bryant SM, Buckley P, Seo B. Can acute overdose of metformin lead to lactic acidosis? *Am J Emergency Medicine*. 2010; 28:875-861.
- 6 Al-Abri SA, Hayashi S, Thoren KL, Olson C. Metformin overdose-induced hypoglycemia in the absence of other antidiabetic drugs. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Jun;51(5):444-7. doi: 10.3109/15563650.2013.784774. Epub 2013 Apr.
- 7 Avcı D, Çetinkaya A, Karahan S, Oğuzhan N, Karagöz H, Başak M, et al. Suicide commitment with metformin: our experience with five cases. *Ren Fail*. 2013;35(6): 863-865.
- 8 Spiller HA, Quadrani DA. Toxic effects from metformin exposure. 2004 May;38(5):776-80. Epub 2004 Mar 18.
- 9 Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diab Care*. Nov;31(11):2086-91. doi: 10.2337/dc08-1171. Epub 2008 Sep 9.
- 10 Mycyk MB, Aks SE. A visual schematic for clarifying the temporal relationship between the anion and osmol gaps in toxic alcohol poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine* Volume 21, Issue 4, Pages 333-335, July 2003.