

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337

Jaargang 13, nr 6

25 mei 1979

BIGUANIDEN EN MELKZUURACIDOSE*

INLEIDING

De introductie van fenformine in de tweede helft van de vijftiger jaren als eerste vertegenwoordiger van de groep der biguaniden leek een nieuwe aanpak van de behandeling van diabetes mellitus in te luiden. Het bloedsuiker-verlagend effect van deze geneesmiddelen is niet te verklaren door een stijging van de insulinespiegel. Er is derhalve geen directe afhankelijkheid van de aanwezigheid van functionerende β -cellen in de eilandjes van Langerhans. Hierdoor is er wat het werkingsmechanisme betreft een duidelijk verschil met de sulfonylureumderivaten die de β -cel wel rechtstreeks aanzetten tot insulinesecretie.

Hoe de biguaniden de bloedsuikerspiegel verlagen is niet opgehelderd.

Mogelijke verklaringen zijn:

- stimuleren van de anaerobe glucoseafbraak;
- remming van de gluconeogenese, d.w.z. de remming van de vorming van glucose uit o.a. melkzuur in de lever;
- vertraging van de resorptie van glucose uit het maagdarmkanaal.

Deze laatste verklaring is het meest waarschijnlijk¹.

Voorts is het van belang op te merken dat biguaniden nogal eens misselijkheid veroorzaken, hetgeen aanleiding zou kunnen geven tot een verminderde opname van voedsel. Dit eetlustremmend effect is één van de redenen dat biguaniden worden toegepast bij diabetespatiënten met een te hoog lichaamsgewicht. In de praktijk wordt gewichtsvermindering echter niet waargenomen.

Resumerend kan worden gesteld dat biguaniden een aantal effecten op de glucosetofwisseling hebben. De vertraging van de glucoseresorptie lijkt belangrijk te zijn voor de behandeling van patiënten met overgewichtsdiaabetes. Hierdoor kwamen de biguaniden spoedig in de belangstelling voor de behandeling van patiënten met ouderdoms- en overgewichtsdiaabetes, bij wie sulfonylureumderivaten al dan niet werkzaam waren.

Het belang van het houden van een adequaat dieet werd daardoor ten onrechte wat naar de achtergrond verschoven.

Op deze wijze werden honderdduizenden diabetespatiënten behandeld. Doordat aanvankelijk sporadisch bijwerkingen werden gemeld, werd hieraan weinig aandacht geschonken. Geleidelijk aan werden echter meer gevallen van melkzuuracidose beschreven. Deze ernstige bijwerking heeft een hoge mortaliteit.

Een herbeoordeling van de therapie met biguaniden leek temeer noodzakelijk gezien de al enkele jaren geleden gepubliceerde uitkomsten van de Amerikaanse studie UGDP ('University Group Diabetes Program'²), waarbij is gebleken dat een groep patiënten, die met fenformine werd behandeld een grotere sterfte door hart- en vaataandoeningen te zien gaf in vergelijking met een controlegroep, die uitsluitend met dieet werd behandeld. De uitkomsten van deze studie vormden aanleiding om het nut van een behandeling met fenformine voor het eerst ernstig in twijfel te trekken. Daarnaast zijn nu al meer dan 300 gevallen van melkzuuracidose gepubliceerd (aangenomen mag worden dat bovendien vele gevallen niet zijn

* Dr J.F.F. Lekkerkerker, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie.

beschreven of herkend). Op grond hiervan werd het noodzakelijk het nut van biguaniden in de therapie opnieuw in overweging te nemen⁸.

MELKZUURACIDOSE

Het optreden van melkzuuracidose na gebruik van biguaniden houdt vermoedelijk verband met de remming van de gluconeogenese uit melkzuur waardoor de afbraak wordt vertraagd.

Melkzuuracidose kan verder in de volgende situaties voorkomen die gekenmerkt worden door een verhoogde productie van melkzuur:

- situaties waarbij de weefseldoorbloeding is afgenomen (shock, dehydratie, decompensatio cordis);
- situaties van extra spierarbeid;
- situaties van overmatig alcoholgebruik.

In het kader van dit artikel zou het te ver voeren alle biochemische verklaringen uiteen te zetten. Hiervoor wordt verwezen naar Cohen en Woods³.

MELKZUURACIDOSE EN BIGUANIDEN

In 1963 werd voor het eerst een verband gelegd tussen fenforminetherapie en melkzuuracidose⁴. Deze complicatie wordt gekenmerkt door verlaging van de pH van het bloed, het bicarbonaatgehalte (metabole acidose) en een stijging van het melkzuurgehalte. Hoewel eerst de oorzaak werd gezocht bij andere factoren dan het gebruik van een biguanide is het langzamerhand duidelijk geworden dat ook fenformine al één deze complicatie kan bewerkstelligen. Het ontstaan van melkzuuracidose is niet afhankelijk van de toegepaste dosis.

In een overzichtsartikel hebben Luft e.a.⁵ 330 gevallen van melkzuuracidose na gebruik van biguaniden geanalyseerd. Bij 214 patiënten was bekend dat zij leden aan een hart-, nier- of leveraandoening. Van 17 patiënten was bekend dat deze alcoholici waren of kort voordien grote hoeveelheden alcohol hadden gebruikt. In een groot aantal gevallen was echter geen bijkomende oorzaak bekend. De ernst van deze complicatie wordt weerspiegeld in de hoge mortaliteit (ongeveer 50%). Van belang is de vergelijking van de gegevens van de overledenen bij wie wel en bij wie geen obductie werd verricht. Nierziekten kwamen in de geobduceerde

groep in 51% van de gevallen voor, terwijl bij de groep niet geobduceerde gevallen deze afwijking in 31% werd vermoed. Voor leverziekten waren deze cijfers resp. 28% en 9%. Hieruit blijkt dat bij de patiënten met melkzuuracidose lever- en nierziekten vaker voorkomen dan op grond van klinische gegevens kan worden vermoed.

Lever- en nierziekten vormen risicofactoren zoals uit het hierna volgende duidelijk zal worden. Het blijkt nu uit deze obductiegegevens dat deze risicofactoren vaak niet als zodanig worden herkend.

Hoewel Cohen en Woods³ wijzen op het feit dat melkzuuracidose vooral in het begin van een behandeling met biguaniden voorkomt, blijkt uit de door Luft⁵ beschreven groep dat bij meer dan de helft van de patiënten de therapie reeds langer dan een jaar werd toegepast. De risico's zijn derhalve het hoogst kort na het begin van de therapie of na verhogen van de dosering, maar ook daarna blijft het risico zeer zeker aanwezig. De meeste gevallen van melkzuuracidose zijn beschreven na het 60ste levensjaar. Voor een deel is dit echter verklaarbaar doordat juist bij deze leeftijdscategorie biguaniden het meest worden voorgeschreven.

VERGELIJKING RISICO VAN DE VERSCHILLENDE BIGUANIDEN

In Nederland waren drie biguaniden verkrijgbaar, nl.: fenformine, buformine en metformine. Het is de vraag of het risico van deze drie geneesmiddelen gelijk is. Verreweg de meeste gevallen van melkzuuracidose zijn beschreven na het gebruik van fenformine. Ook na het gebruik van buformine en metformine is de complicatie gemeld, hoewel minder vaak.

Uit de in de literatuur beschreven gevallen van melkzuuracidose door biguaniden blijkt dat de kans dat deze aandoening zich voordoet na gebruik van fenformine en buformine nagenoeg gelijk is. De verschillen die in de literatuur hieromtrent te vinden zijn dienen in relatie tot het gebruik geïnterpreteerd te worden. Ten aanzien van het buformine, vooral voorgeschreven in Duitsland en Zwitserland, hebben geruime tijd twijfels bestaan of dit geneesmiddel ook een groot risico geeft voor het optreden van melkzuuracidose. Berger e.a.⁶ hebben medegedeeld dat van

de 42 in Zwitserland bekende gevallen er 34 door buformine zijn veroorzaakt, 6 door fenformine en 2 door metformine. Uit het overzicht van Luft⁵ blijkt dat voor fenformine en buformine de kans op sterfte tengevolge van een melkzuuracidose ongeveer gelijk was. De slechts incidenteel gemelde gevallen van melkzuuracidose na metformine (12 gevallen) tonen een aanzienlijk kleinere mortaliteitskans. Ook blijkt melkzuuracidose na gebruik van metformine nagenoeg altijd gepaard te gaan met nierfunctiestoornis.

De vraag kan worden gesteld wat de redenen kan zijn van deze verschillen in risico. Alle biguaniden geven een stijging van het melkzuurgehalte in het bloed. Van fenformine is de stijging groter dan van metformine. Fenformine wordt voor een belangrijk deel in de lever gemetaboliseerd, terwijl het metformine in onveranderde vorm in de urine wordt uitgescheiden. Fenformine hoopt zich in tegenstelling tot metformine op in de lever. Aangezien in de lever de omzetting van melkzuur in glucose plaatsvindt en fenformine deze omzetting remt is het grotere risico na gebruik van fenformine te verklaren. Bij nierfunctiestoornissen bestaat de kans op cumulatie van metformine, waardoor het risico van een hoger melkzuurgehalte zou kunnen worden verklaard.

IS ER NOG EEN INDICATIE VOOR GEBRUIK VAN BIGUANIDEN?

Hoewel biguaniden een evident bloedsuikerverlagend effect hebben bij de behandeling van diabetes mellitus, moet de waarde van deze behandeling wegens de resultaten van de eerder genoemde UGDP-studie toch sterk in twijfel worden getrokken⁷. Immers het oogmerk van deze behandeling dient te zijn verbetering van de prognose wat morbiditeit en mortaliteit betreft. Deze verbetering is niet af te lezen uit de verlaging van het bloedglucosegehalte. Indien deze verbetering niet is aan te tonen - in de UGDP-studie is de prognose zelfs slechter - betekent dit dat het nut van biguaniden uiterst twijfelachtig is. Met een adequaat dieet en met vermagering is het mogelijk bij een patiënt met overgewichtdiabetes een drastische verbetering van de glucosestofwisseling te bewerkstelligen. Het niet kunnen of willen houden van dieet is op zich geen indicatie voor het ge-

bruik van biguaniden, noch van andere middelen. Vele diabetologen zijn derhalve dan ook van mening dat er geen enkele plaats is voor het gebruik van deze middelen. Andere zien nog wel een indicatie wanneer rekening wordt gehouden met contra-indicaties zoals nierfunctieverlies, leverziekten en hart- en vaatziekten aanleiding gevend tot verminderde weefseldoorbloeding. Uit het voorgaande is reeds gebleken dat lever- en nierziekten moeilijk met zekerheid uit te sluiten zijn bij diabetes. Bij oudere patiënten wordt nogal eens gezien dat het serumcreatininegehalte nog binnen de zgn. normaalwaarden valt terwijl al een aanmerkelijk verlies aan nierfunctie is opgetreden. Een 'normaal' creatininegehalte sluit een nierfunctievermindering zeker niet uit. Bij ouderdomsdiabetes komt leververvetting vaak voor zonder dat het leverfunctiepatroon ernstig is gestoord. Bij iedere operatie, bij iedere stress, moet rekening worden gehouden met nierfunctievermindering of stoornis in de werking van de lever. De verminderde weefseldoorbloeding na operaties of hartaandoeningen kan aanleiding zijn tot stijging van de melkzuurproductie. In deze situaties dient een behandeling met biguaniden te worden onderbroken. Alcoholgebruik, op zich reeds aanleiding gevend tot verhoogde melkzuurvorming, is bij behandeling met biguaniden gecontraïndiceerd.

Indien met deze contraïndicaties ernstig rekening wordt gehouden, zou een behandeling met biguaniden geïndiceerd kunnen zijn in gevallen van:

- a. overgewichtdiabetes die niet met dieet alleen kan worden geregeld;
- b. ouderdomsdiabetes waarbij een behandeling met dieet en sulfonylureumderivaten onvoldoende is en waarbij instelling op insuline om praktische redenen niet mogelijk is.

In deze gevallen dienen de volgende waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen in acht te worden genomen:

- de medicatie mag slechts worden toegepast indien frequente controle op de toestand van de patiënt mogelijk is, met aandacht voor de factoren welke de kans op melkzuuracidose kunnen verhogen. Regelmatige controle van de glomerulusfiltratie, vooral bij hogere leeftijdsgroepen, en indien mogelijk ook bepaling van de melkzuurspiegels en de arteriële pH moet plaatsvinden;

- patiënten ouder dan 60 jaar moeten niet met biguaniden worden ingesteld; een reeds ingestelde behandeling mag slechts onder streng toezicht worden voortgezet;
 - de dosis moet tot een minimum worden beperkt;
 - in stress-situaties (o.a. bij chirurgische ingrepen, infecties, acute ziekten) dient op insuline te worden overgegaan;

- geen alcoholhoudende dranken gebruiken.

Het spreekt vanzelf dat bij toepassing van deze 'therapie' het minst schadelijke geneesmiddel moet worden gekozen. Momenteel is aannemelijk dat dit het metformine is. Voor de overige twee geneesmiddelen, fenformine en buformine, is er derhalve in de farmacotherapie geen plaats meer.

Metforminebevattende farmaceutische produkten

Glucophage® tabletten	500 mg	RVG 00447
Glucophage Forte® tabletten	850 mg	RVG 05934
metformine hydrochloride tabl.	500 mg	3033 F 0860
metformine HCl. tabletten	500 mg	0461 F 0108

Literatuur

- Hollobaugh, S.L. et al. *Diabetes* 19 (1970) 45
Studies on site and mechanism of action of phenformin.
- University Group Diabetes Program *Diabetes* 24 (1975) 594 (suppl. 1)
A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes.
V. Evaluation of phenformin therapy.
- Cohen, R.D. & H.F. Woods Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1976)
Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis.
- Tranquada, R.E. et al. *J. Amer. med. Ass.* 184 (1963) 37
Irreversible lactic acidosis associated with phenformin therapy.
- Luft, D. et al. *Diabetologica* 14 (1978) 75
Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics.
- Berger, W.S. et al. *Schw. Rundschau Med. (Praxis)* 67 (1978) 661
- Editorial *Ann. Int. Med.* 83 (1975) 567
Farewell to phenformin for treating diabetes mellitus.
- Offerhaus, L. *Ned. T. Geneesk.* 123 (1979) 298

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam	Dr. A.J. Dunning, Amsterdam	Dr. H. Mattie, Leiden
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam	S. Flikweert, Nijkerk	Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J. Bijlmer, Deventer	Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam	Dr. J.P. Nater, Groningen
Dr. E. van der Does, Rotterdam	Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen	Dr. P. Siderius, Leidschendam
	Dr. W. de Jong, Utrecht	Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
	Dr. I.Ph.L. Koperberg, Utrecht	R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, Dr. A.J. Dunning,
 Prof. Dr. T. Huizinga, Dr. I.Ph.L. Koperberg, Mw H.H. Kortland-Brinkman

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne