

Metformine

A10BA02, juli 2024

Indicatie

Behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2) bij volwassenen, met name bij patiënten met overgewicht, wanneer de bloedglucosespiegel met alleen dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd, als monotherapie of in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen of insuline.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Metformine wordt door Ephor als middel van voorkeur geadviseerd voor de behandeling van diabetes type 2 (DM2) binnen de biguaniden. Dit wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen, redelijk gunstig bijwerkingenprofiel, klein interactiepotentieel en gebruiksgemak. In tegenstelling tot de sulfonylureumderivaten geeft metformine geen verhoogd risico op hypoglycemie, het is de hoeksteen van de behandeling van DM2 bij ouderen.

Dosering:

Gewone tablet: De gebruikelijke startdosering is 500 mg 3 maal daags of 850 mg 2 maal daags, gegeven tijdens of na een maaltijd. Starten met een maal daags 500-850 mg kan ook. De maximale aanbevolen dosering metformine is 3000 mg per dag, genomen als 3 doses verdeeld over de dag. (1)

Tablet met gereguleerde afgifte: als monotherapie of in combinatie met andere orale bloedglucoseverlagende middelen: Begindosering 500 mg 1×/dag bij de avondmaaltijd. Verhogen tot max. 2000 mg 1×/dag bij de avondmaaltijd (2)

De dosering moet worden aangepast bij verminderde nierfunctie (zie uitgebreide tekst). Controleer ten minste 2-4 x per jaar de nierfunctie bij ouderen en als de serumcreatinineconcentratie tegen de bovengrens zit. (18)

Gebruiksgemak:

Tabletten met gereguleerde afgifte: inname 1 keer daags in zijn geheel.(2)
Filmomhulde tabletten zijn te vermalen (3) of kunnen verdeeld worden in gelijke delen door de breukstreep (4).

Stoppen van de medicatie:

Stop of verlaag de dosering bij chronische nierschade en (dreigende) dehydratie.

Overweeg te stoppen of de dosis te verlagen bij gering geschatte resterende levensverwachting, kwetsbare ouderen met HbA1c \leq 58 mmol/mol en bij ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid, bijwerkingen of comorbiditeit. Metformine kan afgebouwd worden of in één keer gestopt worden. (19)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is: 360 patiënten. De praktijkervaring bij ouderen (sinds 1959) is bij metformine verreweg het grootst van de diabetesmiddelen.

Effectiviteit:

Actief gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarin DM2 patiënten werden behandeld met metformine of tolbutamide liet vergelijkbare effecten zien op de nuchtere glucose waarden, nuchtere insuline waarden en het HbA1c. (6) Ook in een studie met DM2 patiënten die behandeld werden met metformine of vildagliptine, waren beide vergelijkbaar effectief in de HbA1c daling. (7) Daarentegen daalde het lichaamsgewicht met metformine met 1,25 kg in tegenstelling tot tolbutamide ($p=0.01$). (6) en ook was de afname van het lichaamsgewicht groter met metformine dan met vildagliptine ($p=0.004$). (7)

Cohortstudies, case-control studies

In een retrospectieve studie waarin zowel oudere (gem. leeftijd 70Jaar) als jongere (gem. leeftijd 52 jaar) DM2 patiënten werden behandeld met metformine. In beide groepen werd een vergelijkbare HbA1c daling gezien ($p<0.001$). (8)

Cardiovasculair risicoprofiel

In een retrospectieve cohort studie was de cardiovasculaire sterfte hoger in de sulfonylureumderivaten groep vergeleken met metformine (HR 3.78 [95% CI 3.05-4.68] $p<0.0001$). Ook voor boezemfibrilleren (HR 2.84 [95%CI 2.73-2.96] $p<0.0001$) en beroerte (HR 3.18 [95%CI 3.07-3.3] $p<0.0001$) was die hoger in de sulfonylureumderivaten groep vs. de metformine groep. (9) Ook in een andere studie werd hetzelfde gezien voor cardiovasculaire sterfte en het samengestelde eindpunt cardiovasculaire mortaliteit en hartinfarct, voor sulfonylureumderivaten (HR 1.20 [95%CI 1.08-1.33]), maar ook voor insuline (HR 1.38 [95%CI 1.25-1.52]). (10) In een andere studie werd ook een grotere mortaliteit gezien voor sulfonylureumderivaten vergeleken met metformine. De tweede generatie sulfonylureumderivaten (glimepiride, glibenclamide, of gliclazide) lieten een groter risico op hartfalen zien ($p=0.01$). Metformine liet een groter risico op mortaliteit zien dan pioglitazone ($p=0.02$). (11)

Bijwerkingen:

Maag-darmklachten worden zeer vaak (>10%) gemeld. Een langzame verhoging van de dosis en/of inname met voedsel kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren.

In een open label gerandomiseerde studie werd in DM2 patiënten behandeld met sulfonylureumderivaten en metformine meer gastro-intestinale bijwerkingen gemeld (voornamelijk bij de start van de behandeling) dan met sulfonylureumderivaten alleen. In de sulfonylureumderivaten groep werden meer episodes van hypoglycaemie gezien dan in de metformine én sulfonylureumderivaten groep ($P<0.03$). (13) In een andere gerandomiseerde, dubbelblinde studie met DM2 patiënten rapporteerde patiënten behandeld met metformine meer bijwerkingen (50%) dan met vildagliptine (44%). De bijwerkingen die het meest gerapporteerd werden waren gastro-intestinale bijwerkingen, voor metformine 25% en vildagliptine 15%, ($p=0.028$). Voornamelijk diarree werd 4,4 keer vaker gemeld voor metformine. (7).

In een retrospectieve studie onder diabetes had 53% van de patiënten behandeld met metformine een vitamine B12 deficiëntie vergeleken met 31% van de diabetes patiënten niet behandeld met metformine ($p<0.001$). (14)

In een retrospectieve studie met DM2 patiënten werd de incidentie van dementie bestudeerd in patiënten behandeld met metformine of sulfonylureumderivaten. In de

metformine groep werd een significant lager risico voor dementie gezien in patiënten <75 jaar vs. sulfonylureumderivaten, er werd geen verschil gezien in patiënten ≥75 jaar. (15)

In een systematische review is het effect van antidiabetica en heup fracturen onderzocht. Veertien studies betroffen metformine en het gevonden effect in de gebundelde data liet een significante reductie van heupfracturen zien voor metformine ($p=0.001$) in tegenstelling tot insuline en sulfonylureumderivaten. Bij insuline en sulfonylureumderivaten leidt het risico op hypoglycemieën tot een hoger risico op fracturen, maar metformine lijkt juist beschermend, mogelijk verklaard door een positief effect op de osteogenese. (12)

Interactiepotentieel:

Het interactiepotentieel is klein bij < 5 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(groepen) (18).

Farmacokinetiek:

Na orale toediening van metformine wordt de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van een gewone tablet gehaald na ongeveer 2,5 uur, voor de tablet met gereguleerde afgifte is dit na 7 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van metformine is ongeveer 50-60%. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie die in de feces werd teruggevonden 20-30%. Metformine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij de mens zijn er geen metabolieten geïdentificeerd. De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, wat erop duidt dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na een orale dosis is de terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. (1)

Uitgebreide tekst

Dosis

Gewone tablet: De gebruikelijke startdosering is 500 mg 3 maal daags of 850 mg metformine 2 maal daags, gegeven tijdens of na een maaltijd. Starten met 1x daags 500-850 mg is ook mogelijk.

Na 10 tot 15 dagen dient de dosis te worden aangepast op basis van bloedglucosemetingen. Een langzame verhoging van de dosis kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren. De maximale aanbevolen dosering metformine is 3000 mg per dag, genomen als 3 doses verdeeld over de dag. (1)

Tablet met gereguleerde afgifte: Begindosering 500 mg 1x/dag bij de avondmaaltijd. Na 10-15 dagen op basis van de bloedglucosespiegel de dosering in stappen van 500 mg verhogen tot max. 2000 mg 1x/dag bij de avondmaaltijd. Indien met 2000 mg 1x/dag geen adequate glycemische controle wordt bereikt, overweeg een dosering van 1000 mg 2x/dag (bij de ochtend- en avondmaaltijd). Stap bij onvoldoende effect over naar de gewone tabletten tot een max. dosering van 3000 mg/dag.(2)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Vanwege de kans op een verminderde nierfunctie bij oudere personen, dient de dosering van metformine te worden aangepast op basis van de nierfunctie en een regelmatige beoordeling van de nierfunctie is ook noodzakelijk (minstens jaarlijks). (1)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Vóór aanvang van de behandeling met producten die metformine bevatten, dient de GFR te worden beoordeeld, en daarna minstens jaarlijks. (1) Controleer ten minste 2-4 x per jaar de nierfunctie bij ouderen en als de serumcreatinineconcentratie tegen de bovengrens zit. (18)

Creatinineklaring 30-50 ml/min: aanvankelijk 500 mg 2x per dag, vervolgens de dosering geleidelijk verhogen tot de standaardonderhoudsdosering; bij patiënten met bijkomend risico op achteruitgang van de nierfunctie, zoals dehydratie, dosering niet verder verhogen;

Creatinineklaring 10-30 ml/min: max. 500 mg per dag. (18)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij ernstige levercirrose (Child-Pugh C): 50% van de normale dosering of kies een alternatief. Bij milde tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B kan het veilig worden gebruikt. (18)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tabletten met gereguleerde afgifte: inname 1 keer daags, in zijn geheel doorslikken met een glas water. (1, 2) Andere tabletten: totale dosis moet over 2-3 doses /dag.

Filmomhulde tabletten zijn pletbaar (3) of kunnen verdeeld worden in gelijke delen door de breukstreep (4). De bruistabletten zijn niet meer op de markt.

Innemen tijdens of na de maaltijd wordt aanbevolen door de fabrikant (1) vanwege het risico op maagdarfstoornissen. Deze treden vooral op aan het begin van de behandeling; innemen met voedsel verlaagt het risico hierop. De NHG standaard kent meerwaarde toe aan inname voor het slapengaan (bij eenmaal daagse toediening) in verband met een gunstig effect op de nachtelijke gluconeogenese en nuchtere bloedglucosewaarde. (18)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Overweeg minderen of stoppen van metformine bij (toename van) gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken, diarree).

Overweeg (tijdelijke) dosisverlaging of stoppen van metformine en/of SGLT-2-remmers bij chronische nierschade én (dreigende) dehydratie. Bij (dreigende) dehydratie

(aanhoudend braken, diarree, koorts, hitte) én eGFR < 60 ml/min/1,73 m² verhoogt continuering van metformine en/of SGLT-2 remmers het risico op lactatacidose respectievelijk acuut nierfalen. Staak (tijdelijk) metformine en SGLT-2-remmers.(19)

Overweeg te stoppen of de dosis te verlagen bij gering geschatte resterende levensverwachting, kwetsbare ouderen met HbA1c ≤ 58 mmol/mol en bij ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid, bijwerkingen of comorbiditeit. (19)

Stoppen bij ouderen >70 jaar met DM2:

- Bij staken van de behandeling bij voorkeur geleidelijk afbouwen, met een dosisverlaging eens per 2 weken tot maandelijks of per kwartaal. Indien nodig kan de behandeling in 1 keer worden gestopt.
- Afbouwen en stoppen van de behandeling onder monitoring van hyperglykemische symptomen en bloedglucosewaarden, gedurende de eerste 2 weken na elke dosisverlaging of na het stoppen van de behandeling. (18)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65-75 jaar: 166 patiënten

>75 jaar: 194 patiënten

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2022)

65-70 jaar: 119.770 mannen en 84.763 vrouwen.

≥75 jaar: 110.430 mannen en 101.990 vrouwen.

Geneesmiddel is sinds 1959 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Actief gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie werden 20 patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar, 70% vrouwen) met diabetes behandeld met metformine (500mg tot 2000 mg) of tolbutamide (500 mg tot 2000 mg) voor 3 maanden waarna de behandeling werd gewisseld. De effecten op de nuchtere glucose waarden, nuchtere insuline waarden en het HbA1c waren gelijk voor zowel metformine als tolbutamide. Het lichaamsgewicht daalde met metformine (gemiddeld 2,0 kg [SD 2,4]) (p=0.001) en het nam toe met tolbutamide (gemiddeld 1,6 kg [SD 2,6]). (6)

In een open label gerandomiseerde studie werden 174 DM2 patiënten (gemiddelde leeftijd 75,5 jaar, 53% vrouwen) behandeld met sulfonylureumderivaten en metformine of alleen sulfonylureumderivaten. Na 18 maanden waren HbA1c en nuchtere glucose waarden in beide groepen evenveel gedaald met respectievelijk 1,5% en 5,5 mmol/L (p<0.0005). (13)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie van 24 weken werden 166 DM2 patiënten (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 47% vrouwen) behandeld met metformine en 169 patiënten met vildagliptine. Na 24 weken waren beide middelen even effectief met een HbA1c daling van $-0.75 \pm 0.07\%$ voor metformine en $-0.64 \pm 0.07\%$ voor vildagliptine. Lichaamsgewicht afname was groter met metformine (-1.25 ± 0.19 kg) dan met vildagliptine (-0.45 ± 0.20 kg) ($p=0.004$). (7)

Cohortstudies, case-control studies

In een retrospectieve studie van DM2 patiënten werd de behandeling met metformine van oudere (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 40% vrouwen) met jongere patiënten (gemiddelde leeftijd 52 jaar, 45% vrouwen) vergeleken. Een significante daling van HbA1c werd gezien voor beide groepen ($P<0.001$), maar er werd geen leeftijd gerelateerd verschil gezien in de effectiviteit van metformine. (8)

Cardiovasculair risicoprofiel

Een retrospectieve cohort studie met DM2 patiënten vergeleek patiënten die metformine gebruikten (138.707 patiënten, gemiddelde leeftijd 65 jaar [30% >70 jaar in metformine groep vs. 60% >70 jaar in de sulfonyleureumderivaten groep], 53% vrouwen) met patiënten die sulfonyleureumderivaten gebruikten (36.228 patiënten). Cardiovasculaire sterfte was hoger in de sulfonyleureumderivaten groep vergeleken met metformine (HR 3.78 [95% CI 3.05-4.68] $p<0.0001$). Ook voor boezemfibrilleren (HR 2.84 [95%CI 2.73-2.96] $p<0.0001$) en beroerte (HR 3.18 [95%CI 3.07-3.3] $p<0.0001$) was die hoger in de sulfonyleureumderivaten groep vs. de metformine groep. Deze trend werd ook gezien na correcties voor demografische afwijkingen, comedicaties en comorbiditeit. Confounding door leeftijd is niet uitgesloten. (9)

In een cohort studie met DM2 patiënten ($n=123.260$, mediane leeftijd 65 jaar waarvan 50% >65 jaar, 44% vrouwen) werden patiënten behandeld met metformine, derivaten, DPP-4 remmers of repaglinide. De andere diabetica zijn vergeleken met metformine ($n=110.535$). Vergeleken met metformine (referentie) werd een verhoogd risico voor het samengestelde eindpunt ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE) gezien voor respectievelijk voor sulfonyleureumderivaten aHR 1.55 (95%CI 1.42-1.68), DPP-4 remmers aHR 1.49 (95%CI 1.22-1.84) en repaglinide aHR 2.01 (95%CI 1.29-3.12). (20)

In een cohort studie met DM2 patiënten (9876 patiënten, gemiddelde leeftijd 72 jaar, 44% vrouwen) werd 7% van de patiënten behandeld met metformine, 29% met insuline, 38% met sulfonyleureumderivaten en 26% een combinatie van geneesmiddelen. De cardiovasculaire mortaliteit was in vergelijking met metformine significant hoger voor insuline (HR 1.49 [95%CI 1.34-1.66]) en voor sulfonyleureumderivaten (HR 1.28 [95%CI 1.14-1.44]). Dit geldt ook voor het samengestelde eindpunt cardiovasculaire mortaliteit en hartinfarct, voor insuline (HR 1.38 [95%CI 1.25-1.52]) en sulfonyleureumderivaten (HR 1.20 [95%CI 1.08-1.33]). (10)

In een retrospectieve cohort studie met DM2 patiënten (gemiddelde leeftijd 65 jaar, 48% vrouwen) behandeld met orale antidiabetica heeft men gekeken naar het voorkomen van myocardinfarct, hartfalen en sterfte. Vergeleken met metformine werd er voor sulfonyleureumderivaten een significant groter risico op mortaliteit gezien, respectievelijk 24% vs. 61% ($p<0.001$). De tweede generatie sulfonyleureumderivaten

(glimepiride, glibenclamide, gliclazide) lieten een groter risico op hartfalen zien (30% vs. 18%) dan metformine ($p=0.01$). Metformine liet een groter risico op mortaliteit zien dan pioglitazone (31% vs. 39%; $p=0.02$). T.a.v. myocardinfarct werd geen verschil gezien in prevalentie tussen de groepen antidiabetica. (11)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Onbekend.

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

In een gerandomiseerde studie was het HbA1c na 3 maanden gedaald. (12) Het bloedglucoseverlagende effect treedt direct op.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Onbekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Systematische reviews, meta-analyse

In een systematische review is het effect van orale diabetesmiddelen (metformine, sulfonylureumderivaten en insuline) op heup fracturen bestudeerd. Veertien studies betroffen metformine (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 34% vrouwen). Het gevonden effect in de gebundelde data is dat er voor metformine significant reductie van heup fracturen wordt gezien (HR: 0.833, 95%CI: 0.795-0914; $p=0.001$) in tegenstelling tot insuline en sulfonylureumderivaten. Bij insuline en sulfonylureumderivaten leidt het risico op hypoglycemieën tot een hoger risico op fracturen, maar metformine lijkt juist beschermend, mogelijk verklaard door een positief effect op de ostogenese (13)

Actief gecontroleerde studies

In een open label gerandomiseerde studie werden DM2 patiënten (gemiddelde leeftijd 75,5 jaar, 53% vrouwen) behandeld met sulfonylureumderivaten en metformine of alleen sulfonylureumderivaten. In de metformine én sulfonylureumderivaten groep werden meer gastro-intestinale bijwerkingen gemeld (voornamelijk bij de start van de behandeling). In de sulfonylureumderivaten groep werden meer episodes van hypoglycaemie gezien dan in de metformine én sulfonylureumderivaten groep ($P<0.03$). (12)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie van 24 weken werden 166 DM2 patiënten (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 47% vrouwen) behandeld met metformine en 169 patiënten met vildagliptine. Patiënten die behandeld werden met metformine rapporteerden meer bijwerkingen (50%) dan die behandeld werden met vildagliptine (44%). De bijwerkingen die het meest gerapporteerd werden waren gastro-intestinale bijwerkingen, voor metformine 25% en vildagliptine 15%, ($p=0.028$). Voornamelijk diarree werd 4,4 keer vaker gemeld voor metformine. (7)

Cohortstudies, case-control studies

In een retrospectieve studie werden van de 507 diabetes patiënten (gemiddelde leeftijd 83 jaar, 57% vrouwen) 188 patiënten behandeld met metformine en 319 patiënten met andere antidiabetica. Van de diabetes patiënten behandeld met metformine had 53% een vitamine B12 deficiëntie vergeleken met 31% van de diabetes patiënten niet behandeld met metformine ($p < 0.001$). (14)

In een retrospectieve studie met DM2 patiënten van 65 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 74 jaar, 1% vrouwen) werd de incidentie van dementie bestudeerd in patiënten behandeld met metformine ($n=17.200$) of sulfonylureumderivaten ($n=11.440$). Bij patiënten <75 jaar kwam in de metformine groep dementie minder vaak voor (HR 0.89; 95%CI 0.79-0.99) dan bij sulfonylureumderivaten, er werd geen verschil gezien in patiënten ≥ 75 jaar (HR 0.96; 95%CI 0.87-1.05). (15)

In een cohort studie met DM2 patiënten 65 jaar en ouder ($n=20.964$, gem. leeftijd 77 jaar, 77% vrouwen) werden behandeld met metformine, thiazolidinedionen (TZD) of sulfonylureumderivaten. De prevalentie van fracturen (heup, humerus, pols en wervelkolom) was lager in de metformine groep (19,7 per 1000 persoon-jaren) vergeleken met de TDZ groep (28,7 per 1000 persoon-jaren) en de sulfonylureumderivaten groep (23,7 per 1000 persoon-jaren). Hetzelfde patroon werd ook voor metformine gezien voor fracturen van de individuele anatomische locaties. (16)

In een case-control studie in een cohort van 1945 DM2 patiënten (gemiddelde leeftijd 70 jaar, 64% vrouwen) werden behandeld met biguaniden waaronder metformine, sulfonylureumderivaten of insuline. Cases met botfracturen werden met overeenstemmende controles vergeleken. Alleen voor insuline werd een relatie gezien met botfracturen. (17)

Vaak (1-10%) en zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen:

Zeer vaak: meestal in het begin van de behandeling: maag-darmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust.

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid. Smaakstoornissen (metaalsmaak). Afname van of tekort aan vitamine B12.

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking? Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency):

Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) $>1,5$ versus mensen <75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval >1): Diabetische voet, systemisch inflammatoir respons syndroom (SIRS) en tachyarritmie.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Onbekend

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet gemeld

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee

Anticholinerge effecten:

Niet gemeld

Delier:

Niet gemeld

Duizeligheid:

Niet gemeld

Valneiging en/of motorische functie:

Niet gemeld

Sedatieve effecten:

Niet gemeld

Orthostatische effecten:

Niet gemeld

Invloed op voedselinname:

Zeer vaak ($\geq 10\%$): misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust

Hemostase:

Niet gemeld

Cardiovasculaire bijwerkingen:

Niet gemeld

Cognitie:

Niet gemeld

Invloed op rijvaardigheid:

Metformine als monotherapie heeft geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Als metformine wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica, moet de patiënt echter worden gewaarschuwd voor eventuele hypoglykemie. (1)

Intoleranties en/of allergieën:

Niet gemeld

Interactiepotentieel**Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Metformine is een substraat van de beide organische kation-transporteiwitten OCT1 en OCT2.

Toename concentratie metformine

- de concentratie stijgt door bictegravir, cobicistat, dolutegravir en vandetanib (en tucatinib).
- De concentratie kan stijgen door rifampicine, cimetidine, trimethoprim en isavuconazol

Afname concentratie metformine

- De concentratie kan dalen door verapamil, crizotinib en olaparib.

Overige interacties

- De hypoglycemische werking kan worden versterkt door ACE-remmers.
- De hypoglycemische werking kan worden verminderd door corticosteroiden en sympathicomimetica.
- Diuretica kunnen het risico op lactaatacidose verhogen.
- Alcohol kan het effect van metformine op het lactaatmetabolisme vergroten; overmatig gebruik van alcohol wordt ontraden.
- Metformine kan de werking van fenprocoumon en mogelijk andere vitamine K antagonist verminderen.

Het interactiepotentieel

Het interactiepotentieel is klein bij < 5 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(groepen) (18).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Niet bekend

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Metformine is een biguanide met antihyperglycemische effecten op zowel de basale als postprandiale hyperglykemie.

- Metformine vermindert de glucoseproductie in de lever.
- Metformine vergemakkelijkt de perifere glucoseopname en het glucoseverbruik, deels door de werking van insuline te verhogen.
- Metformine verandert de omzetting van glucose in de darm: opname uit de circulatie wordt verhoogd en de absorptie uit voedsel wordt verminderd. Bijkomende mechanismen die aan de darm worden toegeschreven zijn een toename in de afgifte van glucagonachtig peptide 1 (GLP-1) en een afname van de galzuurresorptie. Metformine verandert het microbioom van de darm.

Na orale toediening van metformine wordt de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van een gewoon preparaat bereikt na ongeveer 2,5 uur. Voor een tablet met vertraagde afgifte wordt de C_{max} na ongeveer 7 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van metformine is ongeveer 50-60%. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie die in de feces werd teruggevonden 20-30%.

Voor de distributie is de plasma-eiwitbinding te verwaarlozen. Metformine verdeelt zich in de erythrocyten.

Metformine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij de mens zijn er geen metabolieten geïdentificeerd.

De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, wat erop duidt dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na een orale dosis is de terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

In een multiple-dose, open-label studie kregen 12 mannen (gemiddelde leeftijd 68 jaar) en 20 mannen (gemiddelde leeftijd 23 jaar) een enkelvoudige dosering metformine van 750 mg, twee uur na het diner. De volgende dag, 12 uur na de eerste dosis metformine 500mg in nuchtere toestand. C_{max} is 1,73 keer hoger in dan ouderen (2.065 ng/ml) vergeleken met de jongeren (1.138 ng/ml) (p<0.05). De oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve was 1,95 keer hoger bij de ouderen (gemiddeld 11.730 ng.h/mL) dan bij de jongeren (5.908 ng.h/mL) (p<0.05). De mediane T_{max} was in zowel de ouderen als de jongeren 1.7 uur. De halfwaardetijd is beide groepen ook gelijk. De plasmaklaring in de ouderen is gemiddeld 14.9 (L/uur) en in de jongeren 80.3 (L/uur) (p<0.05). (21)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Metformine accumulatie ten gevolge van nierfalen, wat is geassocieerd met lactaat acidose. Hierbij worden zeer hoge plasma spiegels van metformine gezien (mediaan 55 mg/L, 31-85 mg/L; therapeutische waarden 0.2-1.3 mg/L) (22)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

In rubriek 2:

Tijdens de behandeling met metformine zal uw arts uw nierfunctie minstens eenmaal per jaar controleren, of vaker als u op leeftijd bent en/of als uw nierfunctie achteruitgaat.

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter van metformine. [Internet] Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,121455 [Accessed 28 februari 2024]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst metformine. [Internet] Available from:

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/metformine> [Accessed 28 februari 2024]

3. Vlaamse vereniging van ziekenhuisapothekers. Bibliotheek fijnmalen medicatie [internet] Available from: <https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches> [Accessed 7 februari 2024]
4. Belgisch centrum farmaceutische informatie – formularium ouderenzorg [internet] Available from: <https://farmaka.bcfi.be/nl/geneesmiddelen> [Accessed 7 februari 2024]
5. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter van metformine bruistabletten. [Internet] Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,125044 [Accessed 28 februari 2024]
6. Josephkuty S, Potter JM. Comparison of tolbutamide and metformin in elderly diabetic patients. *Diabet Med.* 1990 Jul;7(6):510-4.
7. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Aug;11(8):804-12.
8. Ito H, Ohno Y, Yamauchi T, et al. Efficacy and safety of metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2011 Jan;11(1):55-62.
9. Zhou J, Zhang G, Chang C, et al. Metformin versus sulphonylureas for new onset atrial fibrillation and stroke in type 2 diabetes mellitus: a population-based study. *Acta Diabetol.* 2022 May;59(5):697-709.
10. Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention--a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Sep 16;9:54.
11. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ.* 2009 Dec 3;339:b4731.
12. Bahardoust M, Yarali M, Donyadideh G, et al. The use of metformin, sulfonylurea compounds and insulin and the risk of hip fractures in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023 May 9;24(1):367.
13. Gregorio F, Ambrosi F, Manfrini S, et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. *Diabet Med.* 1999 Dec;16(12):1016-24.
14. Wong CW, Leung CS, Leung CP, Cheng JN. Association of metformin use with vitamin B₁₂ deficiency in the institutionalized elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018 Nov-Dec;79:57-62.
15. Orkaby AR, Cho K, Cormack J, et al. Metformin vs sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged ≥65 years with diabetes. *Neurology.* 2017 Oct 31;89(18):1877-1885.
16. Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, et al. A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2792-8.

17. Monami M, Cresci B, Colombini A, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):199-203.
18. KNMP. Kennisbank. Metformine. [Internet] Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S101.html [Accessed 14 februari 2024] Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar
19. Kennisdocument Bloedglucoseverlagende middelen [Internet] Available from: https://richtlijnen.nhg.org//files/2020-11/Eindversie%20Kennisdocument%20Bloedglucoseverlagende%20middelen_0.pdf [Accessed 5 maart 2024]
20. Herrera Comoglio R, Vidal Guitart X. Cardiovascular events and mortality among type 2 diabetes mellitus patients newly prescribed first-line blood glucose-lowering drugs monotherapies: A population-based cohort study in the Catalan electronic medical record database, SIDIAP, 2010-2015. *Prim Care Diabetes*. 2021 Apr;15(2):323-331.
21. Jang K, Chung H, Yoon JS, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Metformin in Healthy Elderly Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2016 Sep;56(9):1104-10.
22. Friesecke S, Abel P, Roser M, et al. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care*. 2010;14(6):R226.