

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Sambol NC ea. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. J Clin Pharmacol 1995;35:1094-1102	3	De farmacokinetische parameters met uitzondering van t _{max} verschilden significant voor 10 personen met matig tot ernstig nierfalen (Clcr 41,4±9,4 ml/min en 21,8±5,8 ml/min) in vergelijking met 9 gezonde personen van jong tot middelbare leeftijd (controlegroep) en 5 personen met mild nierfalen (Clcr 73,0±6,8 ml/min). Bij matig/ernstig nierfalen alle klaringswaarden 74-78% lager in vergelijking met controle groep en mild nierfalen. Bij mild nierfalen t _{1/2} langer in vergelijking met controlegroep. Dit is gemeten na een 1-malige dosis van 850 mg oraal.	“patients with moderate and severe renal impairment and patients whose renal function is not entirely stable must not use metformin. Initial and maximum doses in patients with stable mild chronic renal impairment should be lowered to approx. 1/3 given normally.” Zowel de nierfunctie als de leeftijd spelen een rol bij de klaring van metformine. Renale klaring is 35% lager bij gezonde ouderen (71,4±5,0 jaar), in vergelijking met personen van jonge en middelbare leeftijd. C _{max} en AUC _{0-∞} zijn groter, 76% resp. 60%..
Sirtori CR ea. Disposition of metformin (NN-dimethylbiguanide) in man. Clin Pharmacol Ther 1978;24:683-93.	3	Gemiddelde plasma t _{1/2} bij 5 personen met Clcr 20-48 ml/min groter (4,94±1,11 uur) dan bij 5 personen met een normale nierfunctie (1,52±0,13 uur) na éénmalig 1 gram intraveneus. Geen significante verhogingen van lactaat in plasma. Metformine bindt nauwelijks aan plasma-eiwitten en is dialyseerbaar.	“Excretion is slower in nephropathic patients, but only with extremely impaired renal excretory function is significant cumulation likely to occur.” “only in some patients with severe kidney impairment, metformin may be retained for a long enough period of time to induce LA.”
Linden van der CMJ ea. Lactatacidose bij een 85-jarige vrouw door behandeling met metformine. NTvG 2007;151:977-80.	1	Buikklachten en lactatacidose bij een vrouw (85) op metformine 500 mg/dag bij Clcr 23 ml/min.	“Het serumcreatinine was bij opname niet afwijkend (98 µmol/l). Doordat patiënte een gering lichaamsgewicht had (40 kg) bleek achteraf de GFR 23 ml/min, berekend met de formule van Cockcroft en Gault. Bij ouderen is de serumcreatinineconcentratie geen goede maat voor de nierfunctie, oa door afname van de spiermassa. Het is dan beter om de GFR te berekenen.

SPC Glucophage 4-5-2003.	1	Bij gestoorde nierfunctie is de renale klaring lager, evenredig met Clcr, zo wordt t _{1/2} verlengd en dit leidt tot verhoogde metforminespiegels in het lichaam.	Vanwege mogelijk verminderde nierfunctie bij oudere personen dosering van metformine aanpassen aan nierfunctie. Regelmatige controle nierfunctie noodzakelijk. Nierfalen of nierdysfunctie (Scr>135µmol/l voor mannen en >110µmol/l voor vrouwen) is contra-indicatie. Gevallen van lactaatacidose zijn primair vastgesteld bij diabetespatiënten met significant nierfalen. Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden, moet Scr voor aanvang van behandeling worden bepaald
Saidi H ea. Severe metabolic acidosis secondary to coadministration of creatine and metformin, a case report. Am J Emerg Med 2010;28:388.e5-6.	1	Lactaatacidose en anurie bij bodybuilder (42) 3 weken na start metformine 500 mg 2x per dag. Ondersteunende therapie werd gestart. Vanwege ernstige symptomen werd hemodialyse gestart. Tijdens dialyse trad een fataal hartstilstand op. Labwaarden: lactaatspiegel 17.2 mmol/l anion gap 22 mEq/l metforminespiegel: hoog (niet gedefinieerd). creatinine 3.5 mg/dl; was bij start metformine 1.4 mg/dl (= Cockcroft&Gault Clcr 33 resp. 83 ml/min)	Metformine was gestart ong. 2 maanden na start van een energieverhogend regime met creatine (initieel 5 g 4dd, gevolgd door 5 g/dag) Auteurs: "creatine use was the only predisposing factor for the development of acute renal failure in our patient, who had diabetic nephropathy because of untreated diabetes. When he started taking metformin, his renal condition caused metformin accumulation that led to lactic acidosis."
Runge S ea. Metformin-associated lactic acidosis in patients with renal impairment solely due to drug accumulation? Diabetes Obes Metab. 2008 Jan;10(1):91-3.	1	Bij 4 patiënten op metformine en bekend met chronisch verminderde nierfunctie trad circulatoire shock op als gevolg van lactaatacidose 2 patiënten overleden, 1 patiënt bleef dialyse-afhankelijk Labwaarden: lactaatspiegel: 14-29.3 mmol/l anion gap: 37.7-41.9 mmol/l metforminespiegel: 41.8-84.8 mg/l creatinine: 347-1502 µmol/l (= MDRD eGFR 3-11 ml/min)	Vanwege de hoge metforminespiegels en omdat geen andere pathologische oorzaken werden gevonden, gaan de auteurs er vanuit dat in alle gevallen sprake was van metformine geassocieerde lactaatacidose.

Overig	Effect	Opmerkingen
Lalau JD ea. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. Diabetes Care 1995;18:779-84	Metformin associated lactate acidosis bestaat in drie vormen: type A waarbij metformine geen rol speelt (tussen een vierde en een derde van de gevallen), type B waarbij metformine-accumulatie een rol speelt en een gemengd type (A+B) met metformine-accumulatie en hypoxie. Dit gemengde type komt het meest voor.	"Neither the degree of metformin accumulation nor the severity of the initial clinical picture predicted survival; rather the prognosis was dependent upon the severity of associated pathological conditions."
Connolly V ea. Metformin treatment in NIDDM patients with mild renal impairment. Postgrad Med J 1996;72:352-4.	17 metforminegebruikers met NIDDM en Scr >120 µmol/l vergeleken met op leeftijd gematchte metforminegebruikers met normale serumcreatininespiegels. De licht verhoogde Scr-spiegels waren niet geassocieerd met verhoogde plasma lactaatconcentratie	

Drabbe NGR ea. Verhoogde lactaatspiegels in relatie tot metforminegebruik, nierfunctie, leverfunctie en leukocytenaantal. Retrospectief case-controlonderzoek in databases uit vier ziekenhuizen. PW Wetenschappelijk Platform 2007;1:114-7.	Patiënten ingedeeld naar $\text{Clcr} \leq 40 \text{ ml/min}$ en $\text{Clcr} > 40 \text{ ml/min}$. Er is geen relatie gevonden tussen metforminegebruik en lactaatacidose. Er is wel een duidelijke relatie tussen nierfunctie en lactaatacidose, evenals tussen leverfunctie en lactaatacidose. studie op basis van gegevens uit Pharmo-Clinlab en Pharmo-Zexpo van het Pharmo Instituut.	Conclusie auteurs: er lijkt geen reden te zijn metformine te onthouden aan patiënten met $\text{Clcr} \leq 40 \text{ ml/min}$. Het verdient aanbeveling bij iedere patiënt met verslechtering van nier- en/of leverfunctie de lactaatspiegel te monitoren. Dit is onafhankelijk van de diagnose diabetes of het gebruik van metformine.
Salpeter SR ea. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev;4:CD002967.	meta-analyse van 347 comparative trials and cohort studies, 70490 patiëntjaren in metforminegroep en 55451 patiëntjaren in niet-metforminegroep geen enkel geval van fataal of niet-fataal lactaatacidose gevonden	There was insufficient information to estimate the number of participants studied with hypoxemic co-conditions such as renal insufficiency, cardiovascular diseases, liver diseases or pulmonary diseases. Instead, each of the trials included in this analysis was characterized as to whether any of these conditions were listed as exclusion criteria. If the patients were listed as healthy or that standard contraindications were used, it was assumed that all of these conditions were excluded. Renal insufficiency was usually defined as a creatinine level of greater than 1.5 mg/dl. Of the 334 prospective studies, 143 (53%) allowed for the inclusion of renal insufficiency, following 37360 patient-years of metformin use, and 324 (57%) allowed for the inclusion of at least one of the contraindications listed above. It was estimated from the available data that 26% of the participants in the studies were over the age of 65 years, who were followed for approximately 18327 patient-years of metformin use.
Eppenga WL ea. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. Diabetes Care 2014;37:2218-24.	studie met data uit de Clinical Practice Research Datalink: current metformine users ($n=223968$) en nonusers ($n=34.571$), follow up 4.3-4.9 jaar. Risico op lactaatacidose of verhoogde lactaatspiegels nam toe met factor 6 bij gebruikers van metformine met een verminderde nierfunctie ($\text{eGFR MDRD} < 60 \text{ ml/min}$).	Conclusie auteurs: bij gebruikers van metformine moet de nierfunctie worden gecontroleerd en bij $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$ moet de dosering zo nodig worden aangepast.
Mitrov-Winkelmolen L ea. Metformine, nierfunctie en lactaat: het MetClear-onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk 2014;158:601-7.	patiënten met $\text{eGFR (MDRD)} \geq 51 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($n=44$), $31-50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($n=31$) en $\leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($n=12$): 28 patiënten met een verhoogde metformineconcentratie hadden een significant lagere mediane eGFR van 42 versus 58 ml/min/1,73 m^2 en een significant hogere mediane lactaatconcentratie van 2.3 versus 1.5 mmol/l ten opzichte van 60 patiënten met een normale metformineconcentratie. Er werd geen correlatie gezien tussen de lactaatconcentratie en de nierfunctie.	Auteurs: controle van de metformine- en lactaatconcentratie bij verminderde nierfunctie kan bijdragen aan het vroegtijdig identificeren van risicopatiënten.

Inzucchi SE ea. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease. A systematic review. JAMA 2014;312:2668-75. Doi:10.1001/jama.2014:15298	Gegevens die aantonen dat het risico op lactaatacidose toeneemt bij metforminegebruikers met chronisch verminderde nierfunctie zijn beperkt. De gegevens uit observationele studies zijn controversieel, maar lijken het veiligheidsprofiel van metformine te bevestigen. De incidentie van lactaatacidose lijkt hierbij niet te verschillen met die in de algemene populatie. Er lijkt een potentieel gunstig effect te zijn van metformine op macrovasculaire complicaties, zelfs bij ernstig verminderde nierfunctie.	
Duong JK ea. Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus: simulation of doses according to renal function. Clin Pharmacokinet 2013;52:373-84:	Een simulatiemodel is ontwikkeld waarmee een dosering kan worden berekend uitgaande van een metforminespiegel < 5 mg/l. Volgens de auteurs kan metformine bij deze spiegel veilig worden gebruikt bij patiënten met verminderde nierfunctie. Op basis van het simulatiemodel adviseren de auteurs bij Clcr 15-30 ml/min: metformine 500 mg/dag en monitor de metforminespiegel.	
Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). Nephrol Dial Transplant (2015) 30: ii1–ii142 doi: 10.1093/ndt/gfv. http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl_2/ii1.full.pdf+html		CKD-4 (GFR 15-30 ml/min): metformine 500 mg/dag

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen

- Werkgroep 8-11-2016: wereldwijd wordt metformine niet gegeven aan patiënten met Clcr < 30 ml/min, deze patiënten worden veelal ook geëxcludeerd uit onderzoeken. Daardoor is er zeer weinig bewijs over een mogelijk verhoogd risico op lactaatacidose. In deze patiëntenpopulatie weegt het cardiovasculaire voordeel van metformine waarschijnlijk op tegen het erg kleine risico op lactaatacidose. De Advisory board of ERBP (European Renal Best Practice) adviseert bij eGFR 15-30 ml/min metformine 500 mg per dag.
→ Besluit: Advies bij Clcr 10-30 ml: metformine max. 500 mg per dag. Om lactaatacidose tijdig te kunnen herkennen, moet de patiënt het optreden van misselijkheid, braken en buikpijn melden bij de arts.
- Werkgroep 6-1-2015: in advies bij Clcr 30-50 ml/min toevoegen “ Bij patiënten met bijkomend risico op achteruitgang van de nierfunctie (oa dehydratie) dosering NIET verder verhogen”
- Werkgroep 1-11-2011: de vraag is of het risico op lactaatacidose bij verminderde nierfunctie klinisch relevant is. Je ziet lactaatacidose uitsluitend bij patiënten met andere ernstige (hematologische) risicofactoren. Bij verder gezonde patiënten met verminderde nierfunctie is er niets aan de hand. Maar bij een Clcr <50 ml/min is het risico op andere factoren wel groter. Comorbiditeit komt dan vaker voor.
→ Besluit: Advies bij Clcr 10-30 ml/min handhaven. Advies bij Clcr 30-50 ml/min moet concreter. Voorzichtig doseren is nodig. Maar er moet ook een maximale dosering worden vastgesteld. De resultaten van de HAGA/MCH-studie worden afgewacht.

Clcr < 10 ml/min:

–

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50	8 november 2016