

Interacties: Metformine + Bictegravir/Dolutegravir

Conclusie

Werkgroep IA 18-11-24: discussie, deze zou actie Nee moeten worden omdat de klinische consequentie van de waargenomen AUC toename naar verwachting klein is.

Echter deze interactie zit al in het bestand als actie Ja, dit op basis van de HIV-interactietabel vanuit Nijmegen. Navraag bij HIV-behandelaren leert dat men deze op Actie Ja wil houden. Veel oudere HIV-patiënten krijgen metformine en dan is de nierfunctie vaak ook al verlaagd dus kan men mogelijk wel klinische effecten verwachten.

Overige opmerkingen

De meeste metformine-interacties zijn via de organische kationtransporters (OCT) of via de multidrug and toxin extrusion (MATE) transporters. De OCT transporters zorgen voor transport de cel in, terwijl de MATE transporters zorgen voor transport de cel uit. Voor de interacties zijn de OCT1 en MATE1 transporter in de hepatocyten en de OCT2 en MATE2-K transporter in de epitheelcellen van de nieren van belang. Dolutegravir remt OCT2. OCT2 is betrokken bij de renale klaring van metformine.

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing werkgroep IA	Zie bij Conclusie		

Literatuur

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Song IH. J Acquir Immune Defic Syndr 2016;72:400-7.	metformine + dolutegravir	Open-label crossover studie in gezonde vrijwilligers. 14 vrijwilligers kregen metformine 2dd 500 mg ± dolutegravir 1dd 50 mg en 13 vrijwilligers kregen metformine 2dd 500 mg ± dolutegravir 2dd 50 mg. Toename AUC met dolutegravir 1dd 50 mg +79% (1,79; 90% CI 1,65 – 1,93). Toename AUC met dolutegravir 2dd 50 mg +145% (2,45; 90% CI 2,25 – 2,66).	3A
Masich A. Int J STD AIDS. 2017;28:1229-1233.	metformine + dolutegravir	Observationele studie bij 19 metformine gebruikers die starten met dolutegravir. Vijf patiënten met hypoglycemie of GI intolerantie. Twee met dosisreductie en twee stop metformine.	2A
Naccarato M. AIDS 2017;31:2176-7.	metformine + dolutegravir	Case report. Vrouw, 77 jaar goede nierfunctie, op dolutegravir 1dd 50mg en metformine 2dd 1000 mg presenteert met een gewichtsverlies. In het lab een lactaat van 4,9 mmol/l. Metformine gestaakt en daling lactaat naar 1,7 mmol/l. Bij herstart metformine 2dd 500 mg stijging lactaat naar 2,7 mmol/l. Bij stop dolutegravir daalt lactaat naar 1,8 mmol/l.	2B
Gervasoni C. J Acquir Immune Defic Syndr 2017;75:e24-e26.	metformine + dolutegravir	15 diabetes mellitus type 2 patiënten behandeld met metformine, die starten met dolutegravir 1dd 50 mg. Geen verschil in nuchtere glucose spiegel. Metformine werd goed getolereerd geen gevallen van lactaat acidose.	2A
SPC Biktarvy	bictegravir	Metformine ↑AUC 39%, Cmin 36%; Cmax : ↔	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Glucient	metformine	Dolutegravir/OCT niet genoemd.
SPC Metformine Sandoz	metformine	Combinatie met remmers van OCT2 (zoals dolutegravir) kan de eliminatie van metformine via de nieren verminderen en zo leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van metformine. Voorzichtigheid is daarom vooral bij patiënten met nierfalen geboden wanneer deze middelen samen worden toegediend met metformine, omdat dit de plasmaconcentratie van metformine kan verhogen. Zo nodig kan een dosisaanpassing van metformine overwogen worden, omdat OCT-remmers/inductoren de werkzaamheid van metformine kunnen veranderen.
SPC Tiviacy	dolutegravir	↑AUC 1.8x en de Cmax 1.7x door dolutegravir 50 mg 1dd en 2.45x resp. 2.1x door dolutegravir 50 mg 2dd. Overweeg dosisaanpassing metformine. Metformine wordt renaal geëlimineerd; het is daarom belangrijk de nierfunctie te controleren wanneer er gelijktijdig met dolutegravir wordt behandeld. Deze combinatie kan het risico op lactaacidose verhogen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (stadium 3a creatinineklaring [CrCl] 45-59 ml/min); een voorzichtige benadering wordt aanbevolen. Verlaging van de metforminedosis moet sterk worden overwogen.
SPC Biktarvy	bictegravir	Remming van OCT2/MATE1 Bij combinatie is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis dient monitoring te worden overwogen bij het starten van combinatie van bictegravir met metformine, wegens het verhoogde risico op lactaacidose bij deze patiënten. Indien vereist overweeg een dosisaanpassing van metformine.

PICO

P(atient)	Patiënten of gezonde personen die geneesmiddel A of B gebruiken (studie), patiënt die geneesmiddel A of B gebruikt (case report)
I(ntervention)	Starten of stoppen van geneesmiddel A of B
C(omparison / Control)	Patiënten of vrijwilligers die geneesmiddel A of B of placebo of niet interacterend middel gebruiken; bij een casus is de patiënt zijn eigen controle
O(utcome)	Farmacokinetisch of farmacodynamische parameters, effectiviteit van behandeling (middel A), bijwerkingen, toxiciteit.

In- en exclusiecriteria.

Inclusie:

- Voldoet aan PICO

Exclusie:

- In vitro studies. In vitro studies gebruiken we soms wel als onderbouwing (PBPK data)
- Dierstudies
- Ongepubliceerde data
- Review

Zoektermen Pubmed

Datum:

Search #	"geneesmiddel A" AND "geneesmiddel B" AND ("drug interaction" OR "Drug Interactions"[MeSH Terms])
#1	