



Hartfalen: Metformine

6947

LEVF = linker ventrikel ejectiefractie

HR = hazard ratio

CONCLUSIE

Niet bewaken.

De fabrikant van metformine heeft het gebruik van dit middel gecontra-indiceerd bij aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken en noemt hierbij hartfalen als voorbeeld.

Theoretisch mechanisme is dat accumulatie van metformine en weefselhypoxie mogelijk het risico op melkzuuracidose verhoogt.

Er zijn geen studies gevonden die de waarschuwing van de fabrikant m.b.t. hartfalen onderbouwen.

Daarentegen beschrijven diverse reviews juist dat metformine bij patiënten met hartfalen niet geassocieerd is met een hoger risico op mortaliteit of ziekenhuisopname. Een verhoogd risico op lactaatacidose onder patiënten met hartfalen is tevens niet beschreven.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- In dit geval is er eigenlijk geen sprake van verergering van de aandoening maar lijkt hartfalen meer als een predisponerende factor te kunnen worden gezien voor hypoxie en daarmee een risicofactor voor lactaatacidose
- In een recent review uit 2017 (Nesti et al.) is een paragraaf over metformine en hartfalen opgenomen en wordt er gerefereerd naar 6 studies. Deze studies zijn afzonderlijk bekeken en de meest recente studie uit dit rijtje komt uit 2013. Aanvullend is in een nieuwe search gekeken naar studies vanaf 2013.

PICO

P(atient)	Patiënt met hartfalen
I(ntervention)	Gebruik van metformine
C(omparison / Control)	Geen gebruik van metformine
O(utcome)	Verergering van hartfalen

Datum literatuursearch: 3 aug 2017

PUBMED

Zoektermen:

Via clinical queries: systematic[sb] AND (("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]) AND ("metformin"[MeSH Terms] OR "metformin"[All Fields]))

metformin[Title/Abstract] AND (heart[Title/Abstract] AND failure[Title/Abstract]) filter 5 years

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
Crowley MJ et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2017 Feb 7;166(3):191-200. doi: 10.7326/M16-1901. Epub 2017 Jan 3.	Score 4	Resultaten mbt onderdeel hartfalen: - All cause mortality: - o Meta-analyse van 11 studies laat zien dat de kans op overlijden tijdens de follow-up 22% (HR, 0,78 [CI, 0,71-0,87]) lager is voor patiënten met diabetes en hartfalen en metforminegebruik t.o.v. geen-metforminegebruik. - o Er zijn twee studies waarin gekeken is naar de mortaliteit gerelateerd aan de ernst van hartfalen. In een studie is geen risico op toegenomen mortaliteit waargenomen bij matig ernstig (LVEF 30-39%) en ernstige hartfalen (LVEF <30%) onder de metforminegebruiker versus geen metforminegebruiker (resp. HR 0,87 [BI, 0,67 -1,13] en HR 0,87 [BI, 0,69 - 1,08]) In de andere studie is geen verschil in de mortaliteit waargenomen onder patiënten met LVEF <40% en al dan niet metforminegebruik (HR, 0,79 [CI, 0,36-1,71]). - 'Major adverse cardiovascular events': Meta-analyse van 6 studies die gekeken hebben naar de 'major' cardiovasculaire events' laat zien dat de kans op opname vanwege hartfalen gedurende de follow-up 13% lager is voor patiënten met metformine (HR, 0,87 [CI, 0,78 -0,97]) Opmmerkingen SHB: - Met betrekking tot hartfalen zijn 11 observationele studies geïnccludeerd, hiervan zijn 8 retrospectief cohortstudie, 2 prospectief cohort studies en 1 geneste case-controlstudie. Aantal patiënten met hartfalen in de genoemde studies varieert van 346 tot 13 930 (totaal 22020).
Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. Circ Heart Fail 2011;4:53e8.	score	Resultaten - Metformine is geassocieerd met een lager risico op mortaliteit, gecorrigeerd HR: 0.76; 95% CI, 0.63 - 0.92; P<0.01 t.o.v. geen metforminegebruik. - Er is geen statistisch significant verschil tussen beide groepen op het gebied van risico op ziekenhuisopname door hartfalen (HR 0.93; 95% BI, 0.74 - 1.18; P=0.56) of andere oorzaken (HR, 0.94; 95% BI, 0.83 - 1.07; P=0.35). Opmmerkingen auteurs - Mogelijke confounding factoren zoals nierfunctie, LVEF zijn niet meegenomen. - Er is niet gekeken naar incidentie van lactatacidose
Romero SP. et al. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community. Int J Cardiol 2013;166:404e12	Score n=592	Resultaten - Geïnccludeerd n=926 op metformine en n=593 geen metforminegebruik. Gecorrigeerd voor confounders tellen beide groepen 592 patiënten. - Metformine is geassocieerd met een afname van de mortaliteit: HR 0,85 [95%BI 0,82-0,88]). - Er is geen verbetering waargenomen van hartfalen bij patiënten met HbA1c <7,0%. - Optreden van lactatacidose is niet waargenomen.

Wong AK, Symon R, AlZadjali MA, Ang DS, Ogston S, Choy A, et al. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2012;14: 1303e10.	Score n = 39	Resultaten - RCT met in totaal 62 patiënten. - Er zijn geen significante veranderingen in de LVEF gezien. - Optreden van lactaatacidose is niet waargenomen - Metformine verbetert de insuline-resistentie index bij patiënten met hartfalen.
---	------------------------	---

OVERIG

Bron	Resultaten/Opmerkingen
Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. Circ Heart Fail. 2013 May;6(3):395-402	Resultaten - 9 observationele studies geïncludeerd met totaal 34 504 patiënten met diabetes en hartfalen. Hiervan gebruikt 19% metformine. - Onder metforminegebruikers is geassocieerd met een lagere mortaliteit t.o.v. controlegroep (andere therapie) 23% versus 37% (gepoolde ongecorrigeerd risico: 0,80; 0,74–0,87; I²=15%; P<0.001). - Onder patiënten met een LVEF <30% is geen toegenomen mortaliteit waargenomen onder metforminegebruikers t.o.v. andere therapie. - Metformine is geassocieerd met minder hartfalen gerelateerde ziekenhuisopname; gepoolde gecorrigeerd risico 0,92; 0,86–0,98; ; P=0.01) tov andere therapie. - Metformine is in niet geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose t.o.v. andere therapie. Opmerkingen auteur: Er kunnen studies zijn gemist in deze systematische studie door publicatiebias; studies met negatieve bevindingen zijn mogelijk niet geïdentificeerd.
Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, et al. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2010;106:1006e10.	Resultaten: - Analyse 422 patiënten met diabetes en hartfalen, waarvan 68 op monotherapie metformine, 137 metformine gecombineerd met SU en 217 op monotherapie SU. - Een lagere mortaliteit na 1 jaar is waargenomen onder metforminegebruikers (monotherapie en gecombineerde therapie) t.o.v. de SU-monotherapie (aHR 0.59, BI 0.36 - 0.96) - Ook in de follow-up is een lagere mortaliteit op waargenomen onder metforminegebruikers (monotherapie en gecombineerde therapie) t.o.v. de SU-monotherapie groep (aHR 0.67, BI 0.51 - 0.88). - Metformine gebruikers (mono+gecombineerd) hebben een 30-40% lager risico op <i>all-cause</i>-mortaliteit. Opmerkingen SHB SU-derivaten worden verder niet bewaakt op CI hartfalen. Blijkbaar heeft metformine een nog gunstiger effect dan een SU-derivaat.
Roumie CL et al. Comparative Safety of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on the Risk of Heart Failure: A Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2017 Apr 19;6(4). pii: e005379. doi: 10.1161/JAHA.116.005379	Resultaten - Twee groepen met elkaar vergeleken, namelijk groep SU-gebruikers (n= 65986) en de groep metforminegebruikers (n= 65986). In beide groepen hadden 6% van de patiënten voorgeschiedenis van congestief hartfalen. - Aantal ziekenhuisopnames in de groep SU-derivaat vs metformine is resp. 1184 en 1043. - Aantal ziekenhuisopnames door hartfalen uitgedrukt in persoonsjaren voor SU-derivaat vs metformine is resp. 11,9 en 8,6; aHR 1.30 [1.20, 1.42].

	- Subgroep analyse laat zien dat voorgeschiedenis van hartfalen en doorlopend gebruik van metformine of SU geen verhoogd risico geeft (HR 1,30 (95%BI 1,20-1,62)). Opmerkingen SHB SU-derivaten worden verder niet bewaakt op CI hartfalen. Blijkbaar heeft metformine een nog gunstiger effect dan een SU-derivaat.
--	--

SPC

Bron	Effect
SPC metformine Mylan 1000, 850, 500mg Juli 2017	<u>CI-rubriek 4.3:</u> Een acute of chronische aandoening die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals hartfalen of respiratoire insufficiëntie, recent hartinfarct, shock. <i>Waarschuwing rubriek 4.4:</i> Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	4 juni 2018