FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBER 2026

Geneesmiddelenbewaking

Metformine-geassocieerde lactaatacidose: er worden nog gevallen gerapporteerd

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving recent twee meldingen van fatale lactaatacidose tijdens behandeling met metformine. Een analyse van Belgische en Franse meldingen toont dat geneesmiddelenbewakingscentra nog steeds meldingen van lactaatacidose ontvangen. Dit onderstreept het belang van blijvende waakzaamheid voor dit - weliswaar bekend - ongewenst effect. Gezien de mogelijk fatale afloop herinneren we aan de risicofactoren voor lactaatacidose en aan de voorzorgsmaatregelen om het risico te beperken.

Kernboodschappen

- De Belgische en Franse geneesmiddelenbewakingscentra ontvangen nog regelmatig gevallen van lactaatacidose mogelijk veroorzaakt door metformine. Vermoedelijk waren een aantal gevallen te vermijden indien de risicosituaties waren geïdentificeerd en voorzorgsmaatregelen waren genomen.
- **Belangrijkste risicosituatie:** plotse vermindering van de nierfunctie bij kwetsbare personen ten gevolge van dehydratie (let op bij ernstige infectie, braken, diarree, hittegolf), zeker bij gelijktijdig gebruik van NSAID's en/of ACE-inhibitoren of sartanen.
- **Voorzorgsmaatregelen:**
  - contra-indicaties respecteren,
  - nierfunctie opvolgen en dosis verlagen indien nodig;
  - overwegen om metformine tijdelijk te stoppen in geval van ernstige infectie en in situaties die kunnen leiden tot een acute verslechtering van de nierfunctie, met bijzondere aandacht voor (dreigende) dehydratie (let op bij hittegolf).
- **Commentaar van het BCFI:** Gezien een snelle diagnose van lactaatacidose cruciaal is, is het belangrijk dat artsen én patiënten op de hoogte zijn van de risicosituaties tijdens behandeling met metformine en van de symptomen die echter vaak aspecifiek zijn (misselijkheid, braken, buikpijn).

Lactaatacidose wordt gekenmerkt door een verhoogde lactaatspiegel (> 5 mmol/l) en een verlaagde bloed pH (< 7,35). Symptomen zijn onder andere aan acidose gebonden dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Lactaatacidose is een goed bekend ongewenst effect van **metformine**, zeldzaam maar ernstig en zelfs dikwijls fataal, vooral bij risicopersonen.

Nog steeds gevallen van lactaatacidose gerapporteerd met metformine

Ondanks dat het gaat om een bekend ongewenst effect, worden nog steeds gevallen van lactaatacidose gerapporteerd met metformine.

- Het **Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking** ontving recent twee meldingen van fatale lactaatacidose tijdens behandeling met metformine. De eerste melding betrof een oudere patiënt die metformine in de gebruikelijke dosis verder had genomen ondanks een acuut verminderde nierfunctie ten gevolge van dehydratie. De tweede melding betrof een patiënt (tussen 60 en 65 jaar) met reeds chronisch nierfalen; metformine werd niet gestopt ondanks acuut nierfalen na toediening van een NSAID. Sinds 2021 ontving het Belgische geneesmiddelenbewakingscentrum 7 meldingen van lactaatacidose, met inbegrip van de nieuwe casussen (leeftijd tussen 23 en 77 jaar). Alle patiënten moesten worden gehospitaliseerd, en bij 3 patiënten was de afloop fataal. Bij 2 patiënten was de lactaatacidose een gevolg van accidentele overdosering met metformine. Bij de 5 andere patiënten waren risicofactoren zoals nierinsufficiëntie, dehydratie en infectie aanwezig.
- In 2025 analyseerde een **Franse onderzoeksgroep** de gevallen van metformine-geassocieerde lactaatacidose die in 2017 en 2018 tot een ziekenhuisopname leidden op een afdeling intensieve zorgen in de regio Hauts-de-France (noorden van

Frankrijk)[1]:

- In die periode van twee jaar werden 198 gevallen van metformine-geassocieerde lactaatacidose gemeld aan het regionaal centrum voor geneesmiddelenbewaking (mediane leeftijd: 70 jaar; gemiddelde lactaatspiegel: 9,8 mmol/l).
- Bij 38 patiënten werd lactaatacidose als rechtstreekse doodsoorzaak vermeld.
- Alle patiënten hadden minstens één recente (in de uren vóór de ziekenhuisopname) of minder recente (in de dagen of weken vóór de ziekenhuisopname) uitlokkende factor die aanleiding gaf tot een overdosering van metformine, meestal nierinsufficiëntie ten gevolge van dehydratie (44%) of een ernstige infectie (33%).
- 78% van de patiënten gebruikte **chronisch** minstens één geneesmiddel dat de nierfunctie kan verminderen in geval van dehydratie, zoals een ACE-inhibitor, een sartaan of een diureticum. Bij 9% werd **acuut gebruik** gemeld van onder andere NSAID's of joodhoudende contraststoffen.
- Volgens de auteurs had 81% van de gevallen van metformine-geassocieerde lactaatacidose mogelijk kunnen worden voorkomen indien de symptomen sneller waren herkend en/of de behandeling met metformine tijdelijk was onderbroken.

Risicosituaties voor lactaatacidose

Belangrijkste risicofactor: kwetsbare patiënten bij **acute vermindering van de nierfunctie ten gevolge van dehydratie,** zeker wanneer metformine wordt **gecombineerd met NSAID's en/of ACE-inhibitoren of sartanen. Overweeg tijdelijk stoppen van metformine.**

- *Kwetsbare patiënten*: vooral oudere patiënten of patiënten met nierinsufficiëntie (zie verder ivm dosisaanpassingen en contra-indicatie), hartfalen, recent myocardinfarct of COPD (zie verder ivm contra-indicaties)
- *Dehydratie*, alertheid bij:
  - diarree, braken, koorts
  - verminderde vochtinname
  - hittegolf (zie Folia juni 2026)
  - inname van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen in geval van dehydratie:
    - NSAID's,
    - diuretica,
    - ACE-inhibitoren en sartanen,
    - gliflozinen, GLP-1-analogen (NB: let op voor de vaste associaties van metformine + een gliflozine),
    - bepaalde immuunsuppressiva zoals ciclosporine.
  - inname van geneesmiddelen die kunnen leiden tot dehydratie:
    - diuretica (in het bijzonder lisdiuretica),
    - gliflozinen,
    - elk geneesmiddel dat diarree of braken kan uitlokken (bv. colchicine, antibiotica, opioïden, laxativa, GLP1-analogen),
    - cholinerge geneesmiddelen (onder andere de cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij de ziekte van Alzheimer.

Andere risicofactoren:

- **infectie** die gepaard gaat met hoge koorts of risico op dehydratie;
- **hoge doses** metformine;
- **leverinsufficiëntie;**
- **overmatig alcoholgebruik;**
- associëren van metformine met **joodhoudende contraststoffen.**

Aanbevelingen om het risico op metformine-geassocieerde lactaatacidose te verminderen

In 2023 formuleerde het **Franse geneesmiddelenagentschap (ANSM)**[2] aanbevelingen om het risico op metformine-geassocieerde lactaatacidose te beperken:

- **De contra-indicaties respecteren,** waaronder ernstige nierinsufficiëntie, respiratoir falen, hartfalen, recent myocardinfarct, ernstige infectie, dehydratie.
- **De nierfunctie van de patiënt controleren** en de dosering van metformine aanpassen op basis van de nierfunctie.

  - NB maximale dosering metformine en nierfunctie:
    - normale nierfunctie: maximum 3 x 850 mg p.d.
    - bij creatinineklaring tussen 45 en 60 ml/min: maximum 2 x 850 mg p.d.
    - bij creatinineklaring tussen 30 en 45 ml/min: maximum 2 x 500 mg p.d.
    - bij creatinineklaring < 30 ml/min is metformine gecontra-indiceerd
- **Het risico op verslechtering van de nierfunctie evalueren,** rekening houdend met het gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen en/of een mogelijke dehydratie (let op bij hittegolf).
- **Bij acute dehydratie metformine tijdelijk stoppen.** De behandeling kan worden hervat zodra de dehydratie is gecorrigeerd en er geen verslechtering van de nierfunctie is opgetreden.
- **Bij radiologisch onderzoek met injectie van joodhoudende contraststoffen metformine tijdelijk stoppen** en de nierfunctie nauwgezet opvolgen. Zorg daarnaast voor een adequate hydratatie tijdens het gebruik van de contraststof

> Volgens de SKP van metformine moet de behandeling 24 uur vóór de injectie van de contraststof worden onderbroken, en moet, vooraleer metformine wordt herstart, de nierfunctie worden gecontroleerd.
>
> Sommige SKP's van joodhoudende contraststoffen en bepaalde bronnen beperken het stoppen van metformine tot patiënten met een eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 of < 60 ml/min/1,73 m^2, afhankelijk van de gebruikte contraststof en de toedieningsweg (zie hoofdstuk 19.1.1 Jodiumpreparaten > rubriek "Bijzondere voorzorgen").

- **Extra waakzaam zijn bij ontregelde diabetes en/of acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen aantasten en/of bij decompensatie van een chronische aandoening** (recent myocardinfarct, acuut hartfalen, respiratoire insufficiëntie, shock).

Bij diabetespatiënten die de **ramadan** volgen, kunnen vasten en een verminderde vochtinname eveneens het risico op lactaatacidose verhogen. Een medisch overleg vóór de start van de ramadan wordt aanbevolen, evenals een verdeling van de dagelijkse metformine-inname over de twee maaltijden (zie Folia januari 2025).

Commentaar van het BCFI

Het beperken van het risico op metformine-geassocieerde lactaatacidose houdt in:

- de contra-indicaties respecteren,
- de nierfunctie opvolgen, en de dosis zo nodig aan te passen,
- een tijdelijke onderbreking van de behandeling met metformine overwegen
  - bij een ernstige infectie
  - in situaties die kunnen leiden tot een acute verslechtering van de nierfunctie, met bijzondere aandacht voor (dreigende) dehydratie (let op bij hittegolf).

Gezien een snelle diagnose van lactaatacidose cruciaal is, is het belangrijk dat artsen én patiënten op de hoogte zijn van de risicosituaties tijdens behandeling met metformine en van de symptomen die echter vaak aspecifiek zijn (misselijkheid, braken, buikpijn).

Over welke specialiteiten gaat het?

- Metformine: Metformax®, Metformin(e) (zie Repertorium)
- Metformine + dapagliflozine: Xigduo® (zie Repertorium)
- Metformine + empagliflozine: Synjardy® (zie Repertorium)
- Metformine + alogliptine: Vipdomet® (zie Repertorium)
- Metformine + linagliptine: Jentadueto® (zie Repertorium)
- Metformine + vildagliptine: Eucreas® (zie Repertorium)
- Metformine + sitagliptine: Janumet® , Sitagliptin/Metformin (zie Repertorium)

Specifieke bronnen:

1. Gauthier S, et al. Lactic acidosis with metformin accumulation in the intensive care units of the Nord Pas de Calais region: A known serious adverse event that can be better prevented. Therapie 2025 ; 80 : 438-448. doi: 10.1016/j.therap.2024.12.009. Discussie in: La Revue Prescrire : Metformine : encore des acidoses lactiques évitables. La Revue Prescrire mei 2026.

2. Acidose lactique et metformine : un risque évitable. Site internet ANSM, via https://ansm.sante.fr/actualites/acidose-lactique-et-metformine-un-risque-evitable
(gepubliceerd op 24/05/2023).

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.