

# Biguanide

## Chemische Formel:



## Vorkommen:

seit 1960 im Handel (z. B. Buformin)

## Wirkungscharakter:

Orale Antidiabetika. 98 % werden unmetabolisiert über den Urin ausgeschieden, meist innerhalb von 12 Stunden. Halbwertszeit Buformin 1,8-3,8 Std. Gefahr der Laktatazidose (Letalität 50 %) bei Überdosierung oder Allergie.

Eine **Laktatazidose** wird definiert als Stoffwechsellentgleisung, bei der eine extreme Erhöhung der Laktatkonzentration mit gleichzeitiger Erhöhung des Laktat-Pyruvat-Quotienten im Blut führendes Symptom ist. Laktatazidosen können sowohl bei Diabetikern als auch bei nichtdiabetischen Patienten auftreten. Eine derartige Azidose entsteht unter der Therapie mit Biguaniden vor allem, wenn eine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt oder andere Faktoren hinzukommen, die für sich allein eine Laktatazidose hätten in Gang setzen können.

Als prädisponierende Faktoren für eine Laktatazidose gelten heute allgemein eine Gewebshypoxie (z. B. Gangrän), Kreislaufchock, akuter starker Blutverlust, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Pankreatitis, schwere Leberfunktionsstörungen und Alkoholabusus. In solchen Fällen vermag eine Biguanid-Therapie den Laktatanstieg im Blut zu verstärken, deshalb dürfen Biguanide hierbei nicht angewendet werden.

Bei Niereninsuffizienz kann es zu einer beträchtlichen Verzögerung der Elimination des Biguanids aus dem Organismus kommen. Dadurch ist ein Anstieg der Wirkstoffkonzentration bis in toxische Bereiche möglich. Es wird deshalb empfohlen, vor Beginn und während der Therapie mit Biguaniden die Nierenfunktion zu überprüfen. Bei einem Serumkreatininwert im Bereich von 1,5 mg/100 ml oder mehr (entsprechend einer Kreatininclearance im Bereich von 50 ml/min. oder weniger) sollen Biguanide nicht angewendet werden.

## Toxizität:

Tox. Dosis (Laktatazidose) 1,1-2,4 mg/l

Let. Dosis (Laktatazidose) 3,2 mg/l (2100 mg)

## Symptome (Laktatazidose):

Plötzlich auftretende Inappetenz, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe (nach vorangegangener guter Verträglichkeit oder einer Dosiserhöhung), Muskelschwäche, tiefe und beschleunigte Atmung, Oberbauchschmerzen. Der Diabetiker sollte über die genannten Anzeichen informiert werden und beim Auftreten dieser Symptome das verordnete Biguanid-Präparat sofort absetzen.

## Klinisches Bild der Laktatazidose:

Unter zunehmender Hyperventilation leiten die genannten Symptome über ins Stadium der Bewußtseinsstörung, Lethargie oder Somnolenz bis hin zum Koma. Bei Diabetikern muß immer an eine Laktatazidose gedacht werden, wenn eine akute Tachypnoe oder eine tiefe beschleunigte Atmung mit bald folgendem Stupor oder Koma festgestellt werden. Die Symptome treten aber nicht nur bei Laktatazidosen, sondern auch bei anderen metabolischen Azidosen auf. Eine Differenzierung ist nur durch Messung des Blutlaktates möglich.

Laktatazidosen sind akute Notfälle und sollten unverzüglich in die Klinik eingewiesen werden!

## Laborbefunde:

Serum-Laktat meist über 70 mg/100 ml

Verhältnis Laktat zu Pyruvat größer als 10

Blut-pH meist unter 7,2

Glucagon meist erhöht.

Der Blutzucker ist nur von geringer Aussagekraft, da sowohl Hyper- als auch Hypoglykaemien gefunden wurden.

## Nachweis:

GC (Beckmann)

## Therapie der Laktatazidose:

Neben den allgemeinen Maßnahmen der Schockbekämpfung: Azidose-Korrektur durch Natriumbicarbonat, evtl. THAM, Haemodialyse (kein laktathaltiges Dialysat, sondern Acetat), Insulin-Glucose-Infusion (verboten: Infusion mit Zuckerersatzstoffen wie Xylit, Fructose).

## Besonderheiten:

Biguanide dürfen wegen der Gefahr einer Laktatazidose keinesfalls angewendet werden, wenn folgende Begleiterscheinungen oder Funktionsstörungen bestehen oder sich entwickeln:

- Eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin im Bereich von 1,5 mg/100 ml oder mehr).
- Kardiovaskuläre Komplikationen (Herzinsuffizienz, Herzinfarkt).
- Zustände, die zu einer Gewebshypoxie führen oder mit ihr einhergehen (wie Gangraen, Kreislaufschock, akuter starker Blutverlust, Lungenembolie u. a.).
- Schwere Leberfunktionsstörungen.
- Alkoholabusus.

Generelle Anwendungsbeschränkungen für die Therapie mit oralen Antidiabetika; Insulinmangeldiabetes, Praecoma und coma diabeticum, Azetonurie, hochfieberhafte Infekte, größere operative Eingriffe, Gravidität.

## Literatur:

- ALTHOFF, P. H., FASSBINDER, W., NEUBAUER, M. et al.: Haemodialyse bei der Behandlung der biguanid-induzierten Lactacidose. Deut. Med. Wschr. 103: 61-68, 1978.
- BECKMANN, R.: Zum biologischen Abbau von 1-Butyl-biguanid-[<sup>14</sup>C]-hydrochlorid (Silubin-[<sup>14</sup>C]). Arch. Int. Pharm. 160:161-172, 1966.
- BECKMANN, R.: The fate of biguanides in man. Ann. N. Y. Acad. Sci. 148: 820-832, 1968.
- BECKMANN, R. and HUEBNER, G.: Zur Pharmakokinetik von 1-Butyl-biguanid-hydrochlorid und einer Retard-Form dieser Substanz. Arz. Forsch. 765-770, 1965.
- BERGER, W., MEHNER, -ANER S., MUELLY, K. et al.: 10 Fälle von Lactatazidose unter Biguanidtherapie (Buformin und Phenformin). Schweiz. Med. Wschr. 106: 1830-1834, 1976.
- BUTT, H. and REITINGER, J.: Lactatazidose und Biguanidtherapie. Med. Klin. 72: 708-711, 1977.
- DE GROOT, G., MAES, R. A. A., SANGSTER, B. et al.: Gas Chromatographie determination of buformin in body fluids and rissues, using a nitrogen phosphorus detector: application to a postmortem case. J. Anal. Tox. 4:281—285, 1980.
- GUTSCHE, H., BLUMENBACH, L., LOSERT, W. and WIEMANN, H.: Plasmakonzentration und Elimination von <sup>14</sup>C-1-Butyl-biguanid-HCl bei Diabetikern nach Einnahme der Substanz in einer neuen Zubereitung. Arz. Forsch. 26: 1227-1229, 1976.
- LUFTH, D., SCHMUELLING, R. M. and EGGSTEIN, M.: Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics. Diabetologia 14: 75-87, 1978.
- MATIN, S. B., KARAM, J. H. and FORSHAM, P. H.: Simple electron capture gas Chromatographie method for the determination of oral hypoglycemic biguanides in biological fluids. Anal. Chem. 47: 545—548, 1975.