

KORRESPONDANCE: Hanne Rolighed Christensen, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV.

E-mail: Hchr0006@bbh.regionh.dk

ANTAGET: 19. januar 2012

FØRST PÅ NETTET: 5. marts 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

En fuldstændig referenceliste kan fås ved henvendelse til førsteforfatteren.

LITTERATUR

- Personne M. Oroande økning av antalet intoxicationer med metformin. *Läkartidningen* 2009;106:994.
- Guidelines for type 2-diabetes. København: Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Endokrinologisk Selskab, Institut for Rationel Farmakoterapi, 2011.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The management of type 2 diabetes. www.nice.org.uk/nicemedia/live/.../56134.pdf (10. aug 2011).
- Roadbard HW, Jellinger PS, Davidson JA et al. Statement by an American association of the clinical endocrinologist/american college of endocrinology consensus panel of type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endo Pract* 2009, report no. 15.
- www.laegemiddelstyrelsen.dk/statistik/Forbrugsanalyser/polyfarmaci_diabetes.asp. Polyfarmaci i diabetesbehandlingen (10. aug 2011).
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- Fitzgerald E, Mathieu S, Ball A. Metformin associated lactic acidosis. *BMJ* 2009;339:b3660.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD002967.
- Winding K. Behandlingen skyder med spreddehagl. *Ugeskr Læger* 2010;172:2502-3.
- Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2010;33:727-40.
- van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:376-82.
- Christiansen AL, Madsbad S. Metformin. *Ugeskr Læger* 2002;164:2025-8.
- Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs* 2003;63:1879-94.
- Graham GG, Punt J, Arora M et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:81-98.
- Foretz M, Hebrard S, Leclerc J et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest* 2010;120:2355-69.
- Nyirenda MJ, Sandeep T, Grant I et al. Severe acidosis in patients taking metformin – rapid reversal and survival despite high APACHE score. *Diabet Med* 2006;23:432-5.
- Holst H, Christensen HR, Dalhoff K. Adult metformin ingestions reported to the Danish Poison Information Centre. *Clin Toxicol* 2010;48:240-318.
- Seidowsky A, Nseir S, Houdret N et al. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009;37:2191-6.
- Holstein A, Egberts EH. Traditionelle Metformin-Kontraindikationen – mehr Schaden als Nutzen? *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:105-10.
- Arroyo D, Melero R, Panizo N et al. Metformin-associated acute kidney injury and lactic acidosis. *Int J Nephrol* 2011; doi:10.4061/2011/749653.
- Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011;118:c380-c383.
- Bjarnason NH, Elung-Jensen T. Kontrastnephropati efter anvendelse af intravenøst givet røntgenkontraststof hos en metforminbehandlet type 2-diabetiker. *Ugeskr Læger* 2006;168:1772-3.

Metforminassocieret laktatacidose kan behandles med kontinuerlig venovenøs hæmofiltration

Helene Korvenius Jørgensen, Jane Stab Nielsen & Torben Gilsaa

KASUISTIK

Anæstesiologisk Afdeling, Kolding Sygehus, Sygehus Lillebælt

Metformin er førstevalgspræparat ved behandling af overvægtige patienter med type 2-diabetes, og anvendelsen er stigende. I 2009 var forbruget i Danmark 27.808.000 definerede døgndoser – 132.730 personer indløste mindst én recept på metformin [1]. Laktatacidose er en sjældnen, men alvorlig bivirkning af metforminbehandling (2-9 pr. 100.000 patientbehandlingsår [2]).

Sygehistorier

I. En 61-årig kvinde med type 2-diabetes og hypertension blev indlagt akut pga. påvirket almentilstand efter syv dage med gastroenteritissymptomer. Patienten havde taget sin vanlige medicin (metformin, insulin, angiotensin (AT) 2-blokker og nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer). Hun blev umiddelbart indlagt på et intensivt afsnit. Hun var konfus, takypnøisk, bradykard (puls: 25/min), hypotensiv (blodtryk: 55/40 mmHg) og anurisk. En arterieanalyse viste metabo-

lisk acidose (pH: 6,74, laktatkoncentration: 16 mmol/l, baseoverskud: -24,7 mmol/l og pCO₂: < 2,0 kPa). Biokemiske koncentrationer i øvrigt: kreatinin: 1012 mikromol/l, karbamid: 40,6 mmol/l, plasma (P)-kalium: 8,5 mmol/l, P-glukose: 23,5 mmol/l, C-reaktivt protein: (CRP) 225 mg/l og leukocytter: 41,8 × 10⁹/l. Trods aggressiv rehydrering forblev hun hypotensiv, hvilket blev tolket som septisk shock. Vasopressorer, inotropisk støtte og bredspektret antibiotisk behandling blev derfor iværksat (alle dyrkninger var negative). Grundet vedvarende svær metabolisk acidose, hyperkaliæmi og anuri blev kontinuerlig venovenøs hæmofiltration (CVVH) påbegyndt ca. to timer efter ankomsten. CVVH medførte normalisering af pH-, laktat- og P-kalium-niveauet efter 15 timers behandling.

Patienten kunne overflyttes til et nefrologisk sengeafsnit efter fem dage og genvandt normal nyrefunktion før udskrivelse til hjemmet.

II. En 56-årig kvinde med type 2-diabetes og hypertension blev indlagt svært alment medtaget efter en måned med opkastninger og diare. Patienten havde taget sin vanlige medicin (metformin, AT2-blokker, Ca-antagonist og angiotensinkonverterende enzymhæmmer). Ved indlæggelsen på et intensivt afsnit var hun konfus, hypotensiv (blodtryk: 45/30 mmHg), takypnøisk og anurisk. En arterieanalyse viste metabolisk acidose (pH: 6,82, laktatkoncentration: 12,5 mmol/l og pCO₂: 1,9 kPa). Biokemiske koncentrationer i øvrigt: kreatinin: 688 mikromol/l, karbamid: 29 mmol/l, P-kalium: 9,5 mmol/l, P-glukose: 4,5 mmol/l, CRP: 4 mg/l, leukocytter: 22,4 × 10⁹/l. Aggressiv væsketerapi, vasopressorstøtte og CVVH blev iværksat umiddelbart, og pH-, laktat- og kaliumniveauet normaliseredes i løbet af 12 timer. Patienten blev udskrevet til et nefrologisk afsnit efter tre dage og genvandt normal nyrefunktion inden udskrivelse til hjemmet.

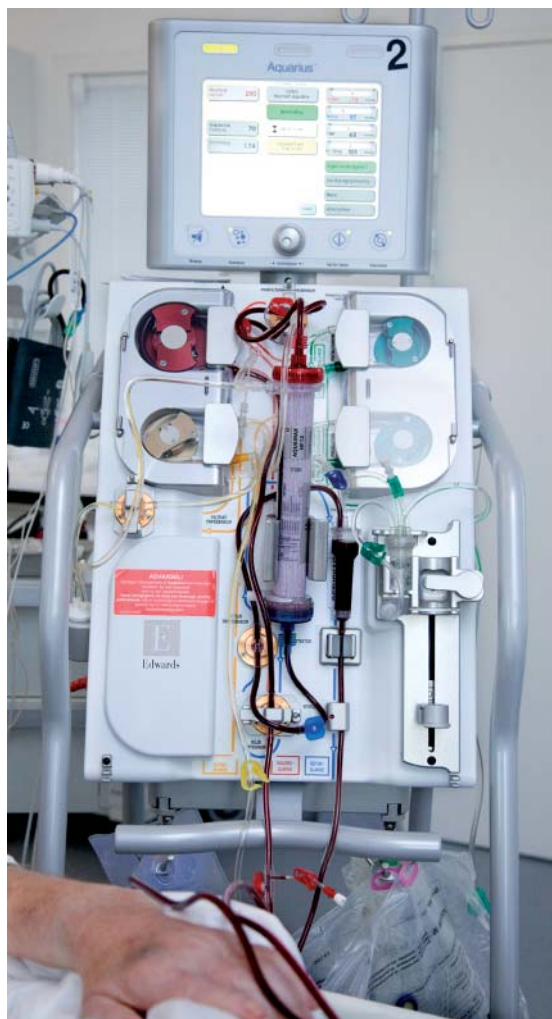
DISKUSSION

Metformin virker ved at hæmme glukoneogenesis samt øge det perifere glukoseoptag og insulinfølsomheden. Stoffet udskilles uomdannet gennem nyrene. Kontraindikationerne for metforminbehandling er bl.a. tilstande med vævshypoksi samt nedsat lever- og nyrefunktion, og metformin skal pauseres i tilfælde af dehydrering og sepsis [2]. Patogenesen bag metforminassocieret laktatacidose (MALA) er ikke fuldt afklaret, men kan skyldes, at metformin favoriserer den anaerobe forbrænding til fordel for den aerobe, og at den hæmmede glukoneogenese reducerer omsætningen af laktat til glukose [3, 4].

Diagnosen af MALA baseres på: kendt indtag af metformin, pH-koncentration: < 7,35; laktatkoncentration: > 5 samt udelukkelse af andre årsager til acidosen. Patienterne har forskellige grader af nyrepåvirkning, kvalme, opkastning, diare, leukocytose, bevidsthedspåvirkning og hypotension. Metformin har en kort halveringstid (seks timer), og akkumulation i organismen sker kun ved ændringer i nyrefunktionen eller efter indtagelse af en meget stor enkelt-dosis (f.eks. i suicidalt øjemed). I sygehistorierne opstod MALA på baggrund af svær dehydrering og prærenalt nyresvigt.

Metformin og laktat er begge let dialyserbare stoffer og fjernes effektivt ved enten hæmodialyse eller hæmofiltration. Der er flere kasuistiske meddelelser om succesfuld CVVH-behandling af MALA [3]. Der foreligger endnu ingen kontrollerede studier på området. I begge sygehistorier førte CVVH til normalisering af pH-, laktat- og kaliumniveauet inden for ca. et halvt døgn.

CVVH er en lettilgængelig, sikker og velkendt



Hæmofiltration.

modalitet på de fleste danske intensivafdelinger. Prognosen for MALA er alvorlig med en dødelighed på ca. 30% [3, 4].

KONKLUSION

Metformin er generelt et sikkert præparat til behandling af diabetes, men kan i meget sjældne tilfælde give anledning til MALA. Behandlingen er understøttende intensivterapi. Akut renal substitutionsterapi viser lovende resultater og bør overvejes.

KORRESPONDANCE: Helene Korvenius Jørgensen, Anæstesiologisk Afdeling, Kolding Sygehus, Skovvangen 2-8, 6000 Kolding. E-mail: helene_j@yahoo.com

ANTAGET: 3. november 2011

FØRST PÅ NETTET: 23. januar 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- www.medstat.dk (15. jun 2011 og 27. sept 2011).
- Christiansen AL, Madsbad S. Virkningsmekanisme og effekt i mono- og kombinationsterapi på glukosestoffskiftet ved type 2-diabetes. Ugeskr Læger 2002; 164:2025.
- Vecchio S, Papa P, Protti A. Metformin and lactic acidosis. I: Vincent JL, red. Annual update in intensive care and emergency medicine. Heidelberg: Springer-Verlag, 2011:685-93.
- Peters N, Jay N, Barraud D et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. Crit Care 2008;12:R149.