

KONKLUSION

Forskning om nikotins effekt på postoperative smerter er begrænset. I denne artikel er der præsenteret syv studier, hvoraf man i de seks har påvist effekt af nikotin på enten smertescore eller opioidforbrug. Der er imidlertid for de flestes vedkommende tale om mindre studier, og forskning i nikotin i andre sammenhænge tyder på, at parametre som rygestatus, køn, anæstesimethode og dosering kan have indflydelse på resultaterne. Der er lovende effekt af nikotin som analgetisk adjuvans, forudsat at det anvendes i lav dosering (mindre end 5 mg), med kort eksponeringstid (som enkelt-dosisnasalspray eller plaster, der seponeres efter maksimalt 16 timer), og patienten er ikkeryger. Resultaterne af flere studier peger imod en højere forekomst af PONV, når der anvendes nikotin, men om dette skyldes nikotin alene, er usikkert. Der er derfor behov for flere og større studier på området, hvor man tager flere konfoundere og forekomsten af PONV i betragtning. Ud fra vores nuværende viden kan rutinemæssig anvendelse af nikotin mod postoperative smerter ikke anbefales.

KORRESPONDANCE: *Sanne Vibe Nielsen*, Anæstesiologisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg, Finsensgade 35, 6700 Esbjerg.
E-mail: sannevielsen@hotmail.com

ANTAGET: 13. marts 2012

FØRST PÅ NETTET: 16. april 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Hurley RW, Wu CL. Acute postoperative pain. I: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA et al, red. Miller's anesthesia, 7th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2009:2757-81.

2. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 2011;377:2215-25.
3. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97:534-40.
4. Flood P, Daniel D. Intranasal nicotine for postoperative pain treatment. *Anesthesiology* 2004;101:1417-21.
5. Habib AS, White WD, El Gasim MA et al. Transdermal nicotine for analgesia after radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 2008;107:999-1004.
6. Hong D, Conell-Price J, Cheng et al. Transdermal nicotine patch for postoperative pain management: a pilot dose-ranging study. *Anesth Analg* 2008;107:1005-10.
7. Turan A, White PF, Koyuncu O et al. Transdermal nicotine patch failed to improve postoperative pain management. *Anesth Analg* 2008;107:1011-7.
8. Olson LC, Hong D, Conell-Price JS et al. A transdermal nicotine patch is not effective for postoperative pain management in smokers: a pilot dose-ranging study. *Anesth Analg* 2009;109:1987-91.
9. Yagoubian B, Akkara J, Afzali P et al. Nicotine nasal spray as an adjuvant analgesic for third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:1316-9.
10. Jankowski CJ, Weingarten TN, Martin DP et al. Randomised trial of intranasal nicotine and postoperative pain, nausea and vomiting in non-smoking women. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:585-91.
11. Simons CT, Cuellar JM, Moore JA et al. Nicotinic receptor involvement in antinociception induced by exposure to cigarette smoke. *Neurosci Lett* 2005;389:71-6.
12. Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB et al. Smoking and pain. *Anesthesiology* 2010;113:977-92.
13. Barik J, Wonnacott S. Molecular and cellular mechanisms of action of nicotine in the CNS. *Handb Exp Pharmacol* 2009;192:173-207.
14. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Eng J Med* 2010;362:2295-303.
15. Damaj MI. Influence of gender and sex hormones on nicotine acute pharmacological effects in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:132-40.
16. Rowley TJ, Flood P. Isoflurane prevents nicotine-evoked norepinephrine release from the mouse spinal cord at low concentrations. *Anesth Analg* 2008;107:885-9.
17. Cheng Yeh J, Flood P. Anesthesia matters: patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with isoflurane. *Anesth Analg* 2008;106:264-9.
18. Benowitz NL. Nicotine and postoperative pain management. *Anesth Analg* 2008;107:739-41.
19. Tong JG. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2006;102:1884-98.
20. Brattwall M, Stomberg MW, Rawal N et al. Postoperative impact of regular tobacco use, smoking or snuffing, a prospective multi-center study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:321-7.

Laktatacidose ved behandling af type 2-diabetes med metformin

Helle Holst¹, Ebbe Eldrup², Nana Harriet Guldstad¹, Hans Henrik Bülow³ & Hanne Rolighed Christensen¹

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
2) Medicinsk Afdeling O, Herlev Hospital
3) Anæstesiologisk Afdeling, Holbæk Sygehus

I Sverige har man i perioden 2000-2008 registreret en tidobling af antallet af metforminassocieret laktatacidoser (MALA)-tilfælde [1]. Forbruget af metformin (MET) er tredoblet i samme periode [1], hvilket svarer til det danske forbrug. Stigningen i laktatacidosehyppighed er især registreret hos ældre dehydrerede patienter, der oftest har været i kombinationsbehandling med MET og angiotensinconverterende enzym (ACE)-hæmmere, og man mener derfor fra

svensk side til forsigtighed ved behandling af denne patientgruppe [1].

I både danske og internationale kliniske retningslinjer anbefaler man samstemmende MET som førstevalgspræparat [2-4]. Ifølge tal fra Lægemedelstyrelsen fik 94% af nye patienter med diabetes udskrevet MET i 2011 mod bare 30% ti år tidligere [5]. Det er i større studier påvist, at glukosekontrol med MET er forbundet med en risikoreduktion på

32% for ethvert diabetesrelateret endepunkt [6-8]. MET anbefales både til normal- og overvægtige uanset alder og kardiologisk komorbiditet (inkl. velbehandlet hjerteinsufficiens (HI)) [2-4].

Der foreligger fortsat ikke god evidens for, hvornår MET bør være kontraindiceret. I et Cochrane-review fra 2010 fandt man ingen statistisk signifikant forskel i antallet af laktatacidose tilfælde i den MET-behandlede gruppe og kontrolgruppen [8].

I takt med den stærkt stigende anvendelse af MET i Danmark, hvor en fremskrivning viser, at antallet af patienter med diabetes mellitus type 2 vil være fordoblet i løbet af de kommende ti år [9], når det sammenholdes med en udvidelse af indikationsområdet [7, 8, 10], er det derfor atter relevant at fokusere på laktatacidose. En sjælden, men alvorlig tilstand med en mortalitetsrate på 30-50% [7].

Denne artikel omhandler mekanismer for udviklingen af laktatacidose, og potentielle risikogrupper identificeres.

INCIDENSA AF METFORMINASSOCIERET LAKTATACIDOSE

MALA er defineret som en metabolisk nonhypoksisk acidose med høj *anion gap*, pH < 7,35 og S-laktatkoncentration på > 5 mmol/l. Incidensen af MALA kendes ikke, men er oftest angivet til 3-9 tilfælde pr. 100.000 patientår [8, 11].

I en nyligt publiceret hollandsk undersøgelse var incidensen på 47 pr. 100.000 patientår, dvs. 5-16 gange så høj som hidtil antaget [11]. Estimatet blev foretaget på grundlag af journalgennemgang af samtlige indlæggelser i perioden 2000-2008, hvor patienterne som inklusionskriterium havde fået målt S-MET-koncentration [11]. I 69% af tilfældene fandt man ved undersøgelsen, at der ved indlæggelsen var en underliggende øget risiko for laktatacidose: primært leverinsufficiens, akut myokardieinfarkt (AMI), diare og/eller dehydrering. Endvidere havde 81% akut nyresvigt [11].

I Danmark er der i perioden 2000-2009 blevet indrapporteret 2-5 tilfælde årligt til Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase (**Tabel 1**). Hermed konstateres i modsætning til i Sverige en stabil indrapporteringsrate, trods en tilsvarende stigning i definerede døgn-doser af MET.

VIRKNINGSMEKANISME

Virkningsmekanismen for MET er trods mere end 50 års anvendelse ikke fuldstændigt klarlagt. Der er overvejende enighed om, at MET's virkning på glukosemetabolismen primært foregår i leveren ved nedsat glukoseproduktion [12, 13]. MET passerer cellemembraner dårligt ved passiv diffusion, men optages ak-

tivt i leveren vha. de organiske kationtransportere OCT1 og OCT3 [14]. OCT1, der udviser genetisk variation, kan være en af forklaringerne på, hvorfor op mod en tredjedel af patienterne ikke har optimal effekt af MET [14]. Det er endvidere påvist, at hos mus, der mangler OCT1-transporteren, stiger S-laktatniveauet ikke ved intravenøs indgift af MET [10].

Efter optagelsen i hepatocytterne sker der en hæmning af kompleks 1 i den mitokondrielle respirationskæde [15] (**Figur 1**). Derudover sker der en stimulering af den adenosinmonofosfat (AMP)-aktiverede proteinkinase (AMPK), der fungerer som cellens energisensor og aktiveres ved en stigning i AMP/adenosintrifosfat (ATP)-ratioen [15]. MET forårsager et dosisafhængigt fald i ATP-mængden, hvorimod glukosemangel (sult/faste) og hypoksi øger mængden af AMP [15]. Stimulering af AMPK medfører herefter aktivering af glykolysen, hæmning af glukoneogenesis og øget dannelse af pyruvat, der videreomdannes til laktat [10]. Sidstnævnte sker – trods tilstrækkelig ilttilførsel – pga. hæmning af respirationskæden. Dermed sker der en nettoeffluks af laktat

TABEL 1

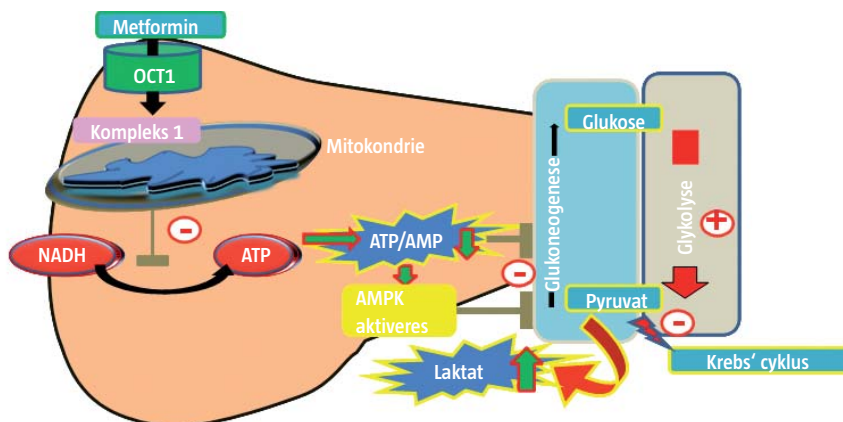
Indberettede tilfælde af metforminassocieret laktatacidose i Danmark.

	Lægemiddelstyrelsen bivirkningsindberetninger, 2000-2009 (n = 21)	Giftilinjens indberetninger 2006-2009 (n = 12)
Køn, m/k, %	57/43	58,3/41,7
Alder, år (spændvidde)	68,3 (60-84)	45 (20-70)
Diabetes mellitus type 2, %	100	65,7
<i>Komorbiditet</i>		
Hypertension, %	57,4	17
Kronisk hjertesygdom, %	28,6	0
Leverinsufficiens, %	23,8	0
Kronisk lungesygdom, %	4,8	0
Kronisk nyreinsufficiens, %	19	8,3
Akut nyreinsufficiens i forbindelse med dehydrering, svær infektion, shock eller overdosis, %	76,1	57
Alkoholisme, %	13,9	42
<i>Parakliniske data</i>		
pH (spændvidde)	6,81 (6,5-7,12)	7,25 (6,99-7,38 ^a)
S-laktat, mmol/l (spændvidde)	21,2 (17-29)	6,9 (3,6-23 ^a)
Kreatinin, mmol/l (spændvidde)	641,5 (216-1.100)	282,5 (166-465)
<i>Medicinstatus</i>		
Renin-angiotension-blokkere, %	40,3	16,7
Diuretika, %	50	Ikke anført
Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer, %	14,3	25
Metformin, mg, middel (spændvidde)	2.000 (500-3.000)	(500-50.000)
Dødsfald, n (%)	5 (23,8)	0 (0)

a) pH falder efterfølgende hos nogle af patienterne, da tallene afspejler resultater fra den initiale blodprøve, mens S-laktatkoncentrationen stiger.

FIGUR 1

Metformin transporteres aktivt ind i cellen via den organiske kationtransporter OCT1. Herefter hæmmes kompleks 1 i mitokondriens elektrontransportkæde, og dermed reduceres nikotinamidadenindinukleotid (NAD⁺) til NADH, og efterfølgende dannes adenosintrifosfat (ATP). Når ATP-niveauet falder, og den adenosinmonofosfat (AMP)-aktiverede proteinkinase (AMPK) stiger, aktiveres cellens energisensor, hvilket hæmmer glukoneogenesen og stimulerer glykolyzen. Herved omdannes glukose til pyruvat. Idet metformin hæmmer pyruvatdehydrogenase og dermed omdannelsen til acetylcoenzym A (acetyl CoA) og optagelse i Krebs' cyklus, sker der en øget omdannelse til laktat på trods af de aerobe forhold.



ud i blodbanen. I studier har man dog fundet, at der skal ske en forholdsvis høj ophobning af MET (2 mmol/l) i mitokondrierne for at hæmme respirationskæden, men også at MET kan koncentreres i mitokondrierne op til 100 gange mere end i plasma [10]. MET optages i erythrocytter og udskilles fra blod med en $t_{1/2}$ på ca. 20 timer [14]. MALA er altså en kombination af stimulering af anaerob laktatproduktion og defekt laktatelimination i leveren forårsaget af leversvigt og akkumulation pga. manglende udskillelse i nyrerne [10]. Ved alvorlig MALA har man opnået en væsentlig reduktion af mortaliteten til 10% gennem aggressiv hæmodialyse [16] Tabel 1.

RISIKOGRUPPER

Diabetes er i høj grad en vaskulær sygdom, som diagnosticeres hos flere og flere ældre. MET har effekt på det perifere arterielle flow og reducerer risikoen for myokardieinfarkt og koronar restenose samt forbedrer overlevelse ved HI [10]. Det er meget uspecifikt, at der i produktresuméet står anført, at MET er kontraindiceret ved akut eller kronisk lidelse, som kan medføre vævshypoksi [10]. Graden af organsufficiens (nyrer, hjerte, lunger og lever), som kontraindicerer brug af MET, er ikke veldefineret pga. manglende kliniske undersøgelser.

Ved gennemgang af data fra indrapportering til Giftlinjen, Bispebjerg Hospital (Tabel 1), er det fundet, at indtag af høje doser MET ikke i sig selv er forbundet med øget letalitet [17], hvilket er i overensstemmelse med litteraturen på området [10, 18]. Der er heller ikke fundet relation mellem MET-koncentrationen i serum og laktatkoncentrationen, graden af acidose og prognosen ved MALA [10, 11, 19].

Risikoen for laktatacidose ved samtidig nyreinsufficiens (NI) kunne ikke estimeres i Cochrane-

reviewet, idet patienter med NI enten var ekskluderet (59%) eller ikke var angivet i studierne [8]. Man har i flere veldokumenterede studier påvist, at det ikke er kronisk nedsat nyrefunktionsnedsættelse, der i sig selv bevirker øget forekomst af laktatacidose, end sige kan prædiktere, hvor alvorligt forløbet bliver [10, 11, 20]. MET udskilles 4-5 gange hurtigere end kreatinin, dvs. at 90% af dosis er elimineret inden for 12 timer. MET elimineres eksklusivt renalt, og der er direkte korrelation mellem nedsat kreatinin- og MET-udskillelse [14]. For nylig er der fokuseret på evidensen for, at såvel akut som kronisk NI øger risikoen for udvikling af laktatacidose [11, 20, 21]. Konklusionen er, at patienter med kronisk nyresvigt kan behandles med MET, men dosis bør reduceres i takt med faldende estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) [11, 20, 21]. Der er konsensus om, at MET kan anvendes ned til eGFR på 30 ml/min/1,73 m² [8, 10, 11, 14, 20, 21]. Mange reducerer imidlertid MET-dosis allerede ved eGFR < 60 ml/min/1,73 m², selvom der ikke er evidens herfor. En pragmatisk anbefaling kan være at halvere MET-dosis f.eks. til 500 mg × 2 dagl. ved eGFR 30-44 ml/min/1,73 m² og ikke overskride 1.500 mg MET dagl. ved eGFR 45-59 ml/min/1,73 m². MET akkumuleres primært ved alvorlig akut indsatte nyrefunktionsnedsættelse [10, 20], hvorfor akut NI er en absolut kontraindikation [11, 20, 21]. Volumendepletion, hypoperfusion og hypoksi som følge af kardiogen shock eller leversvigt, synes ydermere at være af stor betydning for mortalitetsraten [10, 11, 20]. Den hurtige elimination af MET betyder, at det ikke er nødvendigt at pausere med MET-behandling før på selve dagen for undersøgelser med jodholdige kontrastvæsker hos patienter med normal nyrefunktion [22]. Der er enighed om, at behandlingen tidligst bør genoptages efter 48 timer [19], også

selvom plasmakreatininkoncentrationen er i normalområdet forinden, da kontraststofinduceret nefropati kan opstå op til tre døgn efter intravenøs indgift af kontrastmidlet [10, 22]. Risikofaktorer i forbindelse med disse røntgenundersøgelser er kronisk NI, dehydrering, HI og samtidig brug af andre nefrotoksiske lægemidler [22].

Kardielle kontraindikationer for MET er omdiskuteret. Konsensus er, at MET har en positiv effekt på risikoreduktion ved kardiovaskulær sygdom, men bør seponeres ved akut koronart syndrom (AMI og ustabil angina pectoris), kardiogent shock og svær kronisk HI [19]. Der foreligger beskedne evidens for sammenhæng mellem graden af HI og MALA. Der er konsensus om at undlade MET til New York Heart Association (NYHA)-klasse IV, men det er uafklaret, om MET kan gives ved NYHA-klasse III.

Mens både nefrologiske og kardielle kontraindikationer har været revideret adskillige gange, er betydningen af leverinsufficiens sparsomt belyst. Der er enighed om, at svær kronisk leverinsufficiens, f.eks. svær cirrose, kontraindicerer behandling med MET, men om det er tilrådeligt ved let til moderat leverinsufficiens er uafklaret.

Hvilken grad af lungeinsufficiens, hvor MET-behandling fortsat kan anvendes, er ligeledes uafklaret. En kombination af moderat insufficiens af flere af organerne nyrer, hjerte, lever og lunger anses imidlertid for at være en kontraindikation for behandlingen.

Interessant er det, at leverinsufficiens er den næsthypigste årsag til organsvigt ved MALA med en højere mortalitetsrate end observeret ved kardiogent shock [10, 11, 20, 21]. Især fald i den hepatiske *clearance* af laktat og nedsat protrombinkoncentration har vist sig at være prognostisk afgørende [10, 18]. I et nyligt publiceret studie fandt man, at den gennemsnitlige protrombintid var faldet til 23% hos de patienter, der døde, mens den var på 82% hos dem, som overlevede MALA [10, 18]. Protrombinniveauet kan formentlig anvendes som selvstændig markør for mortalitetsrisiko ved MALA i modsætning til pH og koncentrationen af hhv. S-MET og S-laktat [10, 18] (Figur 1).

KONKLUSION

I klinisk praksis kan MET anvendes ved kronisk NI ned til en eGFR på 30 ml/min/1,73 m² [8, 10, 11, 14, 20, 21]. Ved akut NI (herunder NI forårsaget af dehydrering og infektion) akkumuleres MET [1, 10, 11, 18, 21], hvorfor behandlingen skal pauseres ved disse tilstande. Ved dehydrering vurderes det samtidig, om der skal pauseres med diuretika og andre potentielt nefrotoksiske farmaka. Af nefrotoksiske farmaka dilaterer ACE-hæmmere og angiotensin II-antagonister

de efferente nyrearterioler, mens nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) kontraherer de afferente arterioler. Alle tre lægemidler kan i øvrigt også i sig selv medføre akut NI.

Ved ophobning stimulerer MET glykolysen, samtidig med at der sker en øget videreomdannelse til laktat pga. hæmning af respirationskæden. Hos disse patienter med begyndende MALA skal behandling med MET pauseres øjeblikkeligt. Får patienten samtidig andre nefrotoksiske lægemidler herunder renin-angiotensin-hæmmere eller NSAID, bør pausering af disse lægemidler overvejes, da de forværrer tilstanden [1, 10]. Det samme gør sig gældende for diuretika. Det er dog ikke koncentrationen af MET, der i sig selv er prædikator for udfaldet af MALA, men derimod tilstedeværelsen af komorbide lidelser, der i sig selv forårsager vævshypoksi. Størst mortalitetsratio ved MALA ses således ved leverinsufficiens efterfulgt af kardiogent shock.



CASE

En 62-årig mand med diabetes mellitus type 2 blev indlagt af egen læge til observation for ulcus. Forud for indlæggelsen havde patienten i et par dage haft vejrtrækningsbesvær, kvalme, opkastninger og abdominalia. Paraklinisk havde han igennem et år haft forhøjet S-kreatinin-koncentration på 200 mikromol/l. Ved ankomsten til sygehuset var patienten vågen og orienteret i tid og sted, men blev hurtigt tiltagende bleg, rodende og konfus med Kussmauls respirationstype. Herefter fik han respirationsstop, svær bradykardi og kortvarigt hjertestop. Han bedredes på behandling med atropin og adrenalin.

Paraklinisk havde patienten hyperglykæmi med et blodsukkerniveau på 21,8 mmol/l, hyperkaliæmi på 6,9 mmol/l, pH på 6,65, baseoverskud på -32 mmol/l, S-laktatkoncentration på 15 mmol/l, og S-kreatininniveau på 947 mikromol/l.

Patienten blev overflyttet fra skadestuen til en intensivafdeling, hvor han igen fik hjertestop. Han blev intuberet og respiratorbehandlet, og man påbegyndte hæmodialyse. Herefter blev han overflyttet til en nefrologisk afdeling med oliguri og fortsat behov for dialyse. Patienten blev inden indlæggelsen behandlet med 2.000 mg metformin dagl., 3 mg glimeperid dagl., kombineret lørsartan og thiazid samt paracetamol.



NØGLEPUNKTER

Metformin (MET)-associeret laktatacidose er en sjælden, men livstruende tilstand.

MET-behandling pauseres, når der er øget risiko for akut nyresvigt, herunder gastroenteritis, diare, dehydratio og infektionssygdomme.

Patienter med kronisk nyresvigt med estimeret glomerulær filtrationsrate ≥ 30 ml/min/1,73 m² kan behandles med MET.

For patienter med normal nyrefunktion skal MET-behandling pauseres på tidspunktet for radiologisk undersøgelse med jodholdige kontrastmidler, og for patienter med forhøjet kreatininniveau skal MET-behandling pauseres og undersøgelsen udskydes i 48 timer. Både ved normalt og forhøjet kreatininniveau må behandlingen først genoptages efter 48 timer, når nyrefunktionen er blevet re-evalueret og fundet normal.

Hos patienter, der tillige er i behandling med angiotensin-konverterende enzym-hæmmere, angiotensin II-antagonister, nonsteroid antiinflammatoriske stoffer og/eller anti-diuretika, skal man være særlig opmærksom på nyrefunktionen.

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 sjælden, 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.