

# Behandling af metforminassocieret laktatacidose med hæmodialyse

Karin Schousboe<sup>1</sup>, Daniel El Fassi<sup>2</sup>, Erik Lilja Secher<sup>3</sup>, Hanne Elming<sup>4</sup>, Knud Rasmussen<sup>1</sup> & Mads Hornum<sup>5</sup>

## KASUISTIK

- 1) Medicinsk Afdeling, Roskilde Sygehus
- 2) Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet
- 3) Anæstesiologisk Afdeling, Roskilde Sygehus
- 4) Kardiologisk Afdeling, Roskilde Sygehus
- 5) Nefrologisk Klinik, Rigshospitalet

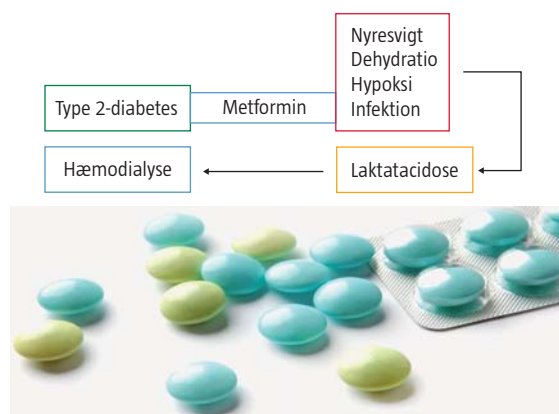
Metformin anvendes i behandling af type 2-diabetes mellitus (T2DM). Fraset hyppige, men oftest tolerable gastrointestinale gener, har metformin få bivirkninger. Metforminassocieret laktatacidose (MALA) er en sjælden, alvorlig bivirkning [1, 2]. MALA er associeret med en mortalitet på 50% [1, 2], men har en bedre prognose end andre tilfælde af laktatacidose [3]. MALA menes at være en følge af laktatakkumulering (øget produktion/nedsat elimination) og kan opstå ved både akutte og kroniske tilstande, der medfører vævshypoksi, f.eks. akut myokardieinfarkt, respirations-, nyre- eller leverinsufficiens og svær infektion/sepsis [4, 5].

Vi beskriver fire patienter, der var indlagt på en medicinsk afdeling i løbet af et år. Trods metabolisk acidose med pH-værdier på 6,85-7,12 og laktatniveauer på 11-28 mmol/l (mM), blev tre patienter udskrevet uden sequelae.

## SYGEHISTORIER

I. En 72-årig kvinde med T2DM, nefropati, hypertension arterialis (HA) og atrieflimren (AF) blev indlagt pga. få dages abdominalia, bryst smerter og åndenød. Patienten var septisk, dehydreret og acidotisk med laktatstigning til 21 mM. Hun fik sepsisbehandling og natriumbikarbonat givet intravenøst. Pga. udvikling af anuri påbegyndte man hæmodialyse (HD) efter halvandet døgn.

II. En 78-årig kvinde med T2DM, HA, AF samt få



Metforminassocieret laktatacidose – når den svære bivirkning opstår.

dage varende kvalme, diare og åndenød blev indlagt pga. bradykardi (nodalrytme, frekvens 28), inkompen-sation og hypotension. Patienten var acidotisk. Hun blev overflyttet mhp. pacemakeranlæggelse. Hjerterytmen konverterede spontant til AF med pas-sende frekvens, hvorfor der ikke blev anlagt pacema-ker. Hun blev behandlet med respirator, inotropika og akut HD. Patienten gik ad mortem. Sektionsdiag-noser var akut hjertesvigt og laktatacidose.

III. En 73-årig kvinde med T2DM, HA og AF blev indlagt pga. kvalme, opkastning og diare. Patienten var akut medtaget, hypotensiv og acidotisk. Hun blev behandlet med natriumbikarbonat givet intravenøst. Pga. vedvarende acidose og oliguri, blev der initieret HD ca. et døgn efter indlæggelse.

IV. En 65-årig mand med T2DM og HA blev indlagt pga. diare og eksplosive opkastninger, der var opstået i efterforløbet af en antibiotikakur. Patienten havde abdominalsmerter, var hypotensiv og acidotisk. Trods sepsisbehandling og natriumbikarbonat givet intrave-nøst blev han yderligere hæmodynamisk påvirket. Pga. tiltagende acidose og anuri blev der initieret HD, da den cirkulatoriske tilstand tillod det.

## DISKUSSION

Alle patienterne havde gastrointestinale gener samt påvirket sensorium, respiration og cirkulation, nedsat vævsperfusion og organsvigt. To patienter var septiske. Alle havde udtalt laktatacidose, men trods pH-værdier ned til 6,86 og laktatkoncentration op til 21 mM opnåede tre patienter fuld remission. Alle blev behandlet med væske givet intravenøst, herunder natriumbikarbonat, og HD (Tabel 1).

Behandlingen af MALA er seponering af metfor-min, behandling af den udløsende årsag til MALA, re-hydrering, korrektion af acidosen med natriumbikar-bonat givet intravenøst og HD [4]. Akkumuleret metformin og laktat elimineres effektivt ved HD. Kontinuerlig veno-venøs hæmofiltration (CVVH) kan også anvendes til eliminering af metformin. Clearance af metformin er lavere ved CVVH end ved HD, hvor-for man anbefaler at anvende CVVH til patienter, der er for hæmodynamisk ustabile til HD.

Metformin er generelt et sikkert stof ved normal nyrefunktion og fravær af kontraindikationer, og stoffet har stor nytteværdi i behandlingen af T2DM [1-3]. Metformin er kontraindiceret ved nyresvigt (estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min) og bør dosisreduceres ved eGFR < 60 ml/min [4]. To af de tre overlevende patienter havde habituel eGFR > 60 ml/min.

Behandling med metformin er kontraindiceret

ved akutte tilstande, der medfører hypoksi og deraf øget laktatproduktion, og metformin bør seponeres ved aftagende nyre- eller leverfunktion samt pauseres ved akutte tilstande som dehydratio, svær infektion, hjerteinfarkt og øvrige tilstande med generaliseret hypoperfusion eller hypoksi [2, 4, 5].

Kun en af de fire patienter med svær MALA havde formel kontraindikation for behandling med metformin.



TABEL 1

Patientkarakteristika.

	Patient 1, kvinde, 72 år	Patient 2, kvinde, 78 år	Patient 3, kvinde, 73 år	Patient 4, mand, 65 år	Referenceværdi
<i>Habituel medicinbrug</i>					
Antihypertensiva	Ja, 3-stofs	Ja, 3-stofs	Ja, 2-stofs	Ja, 1-stofs	
Digoxin	Ja	Ja	Ja	Nej	
Warfarin	Ja	Ja	Ja	Nej	
Simvastatin	Ja	Nej	Nej	Nej	
Metformin, g/døgn	2	3	1,5	3	–
<i>Habituel morbiditet</i>					
Nedsat nyrefunktion	Ja	Ja	Nej	Nej	<sup>a, b</sup>
Baseline-kreatinin, <sup>a</sup> mikromol/l	188	105	78	89	
Baseline-eGFR, <sup>b</sup> ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	21	50	79	89	
Nedsat leverfunktion	Nej	Nej	Nej	Nej	
Anden kontraindikation for metforminbehandling	Nej	Nej	Nej	Nej	
<i>Ved indlæggelse</i>					
Kreatinin, <sup>a</sup> mikromol/l	255	164	978	1.392	<sup>a</sup>
pH	7,29-7,00	7,10-7,04	7,12	6,86-6,93	7,35-7,45
Laktat, mmol/l	11,3–21,0	17-28	17	13,0-20	< 2,0-2,5
Blodglukose, mmol/l	11,7	–	7,7	4,4	–
Leukocyter, × 10 <sup>9</sup> /l	13,7	–	18,1	21,6	3,5-8,8
CRP, mg/l	38	–	2,0	83	< 8
Amylase, U/l	49-361	–	125	112	25-120
ALAT, U/l	40-3.451	–	67	19	10-45
Tnl, mikrogram/l	7,9	–	0,19	–	< 0,05
CKMB, U/l	177	–	352	–	35-210
<i>Behandling under indlæggelse</i>					
Antibiotika	Ja	Nej	Nej	Ja	–
Inotropika	Nej	Nej	Nej	Ja	
Væske, NaCl	Ja	Ja	Ja	Ja	
Natriumbikarbonat	Ja	Nej	Ja	Ja	
Hæmodialyse a 3-3½ time (antal gange)	Ja (8)	Ja (1)	Ja (1)	Ja (5)	
Outcome	Overlevelse	Mors	Overlevelse	Overlevelse	–
Indlæggelsens varighed, dage	44	1	16	24	–
Intensivafdeling, dage	20	1	3	19	
Udskrevet til	Genoptræning	–	Genoptræning	Eget hjem	–
Ambulant opfølgning	Ja		Ja	Ja	

ALAT = alaninaminotransferase; CKMB = kreatinkinase-MB-fraktion; CRP = C-reaktivt protein; eGFR = estimeret glomerulær filtrationsrate; Tnl = troponin I.

a) Normal nyrefunktion: kvinder > 18 år: 45-90 mikromol/l, mænd > 18 år: 60-105 mikromol/l.

b) GFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> = normal nyrefunktion; GFR = 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> = let nedsat nyrefunktion; GFR = 30-<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> = moderat nedsat nyrefunktion; GFR = 15-< 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> = stærkt nedsat nyrefunktion; GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller dialyse = terminal nyreinsufficiens. GFR = ad modum MDRD (www.mdrd.com).

**KORRESPONDANCE:** Karin Schousboe, Medicinsk Afdeling, Roskilde Sygehus, Køgevej 7-13, 4000 Roskilde E-mail: karinschousboe@hotmail.com

**ANTAGET:** 6. marts 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

#### LITTERATUR

1. Peters N, Jay N, Barraud D et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008;12:R149.

2. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health – is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454-9.
3. Friesecke S, Abel P, Roser M et al. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care* 2010;14:R226.
4. Finkle SN. Should dialysis be offered in all cases of metformin-associated lactic acidosis? *Crit Care* 2009;13:110.
5. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N et al. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009;37:2191-6.

# Glukagonlignende peptid-analoger i behandlingen af type 2-diabetes mellitus – en gennemgang af et Cochranereview

Henning Beck-Nielsen

## EVIDENSBASERET MEDICIN

Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitets-hospital

Type 2-diabetes er en hurtigt voksende sygdom i Danmark med en øgning i prævalens på omkring 5% pr. år, væsentligst på grund af et fald i dødeligheden – patienter med type 2-diabetes mellitus (T2DM) lever nu længere end tidligere [1]. Imidlertid lider disse patienter stadig af en række sendiabetiske komplikationer, både mikro- og makrovaskulære, hvilket delvist kan skyldes, at blodglukose stadig ikke er fuldt kontrolleret hos alle med T2DM. Vores data fra det Nationale Indikatorprojekt i Danmark viser, at glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) som middelværdi ligger på omkring 7,5%, hvilket betyder, at værdien hos halvdelen af patienterne ligger over dette niveau, som hos de fleste må opfattes som værende ret tæt på målet. Der er således behov for en bedre kontrol af glukosemetabolismen hos en stor gruppe af danske patienter med T2DM, dvs. dem, hvis HbA<sub>1c</sub>-niveau ligger over 7,5%. Om man opnår noget ved at nærmormalisere dem, hvis HbA<sub>1c</sub>-niveau ligger under 7,5%, diskuteres for tiden [2]. Det er vigtigt at understrege, at der ikke findes et HbA<sub>1c</sub>-niveau, som er optimalt for alle, idet T2DM er en heterogen sygdom. Hvis man sigter mod nærmormalisering hos alle, kan man komme ud i uheldig polyfarmaci [3].

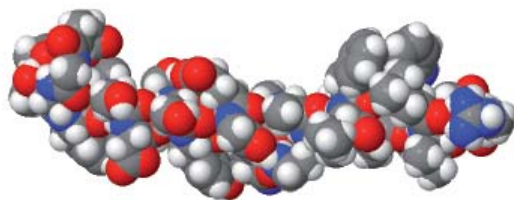
Basis i behandlingen af alle patienter med T2DM er stadig en ændring af livsstilen med diæt og motion, men også andre nye behandlingsmetoder hos overvægtige med T2DM, såsom bariatrisk kirurgi, er kommet med i armamentariet [4]. Anvendes farmakologiske antidiabetika, er det vigtigt ikke at bruge lægemidler, som skader patienten – altså har alvorlige bivirkninger. Sker dette, kan den sparsomme effekt, som opnås ved forbedring af langtidsblodglukose, elimineres.

Det nyeste skud på stammen af antidiabetika er glukagonlignende peptid 1 (GLP-1)-analoger (eller agonister), som netop er beskrevet i Cochraneanalysen af *Shyangdan et al.* Man konkluderer her, at »GLP-agonister er effektive til forbedring af den glykæmiske kontrol«. Hvad betyder dette for anvendelsen af GLP-agonister i Danmark?

## GLUKAGONLIGNENDE PEPTID 1: FYSIOLOGI OG VIRKNING

Patienter med T2DM mangler ofte inkretineffekten, dvs. at den postprandiale insulinsekretion er nedsat på grund af nedsat eller manglende effekt af hormonerne GLP-1 og gastrisk inhibitorisk polypeptid. Derfor er det oplagt at erstatte den fysiologiske effekt hos patienter med T2DM [5].

GLP-1, som er det eneste inkretinhormon, der anvendes i klinikken, stimulerer den glukosemedierede insulinsekretion og forudsætter derfor, at beta-cellerne er fungerende. GLP-1 kan på grund af sin virkningsmekanisme principielt ikke udløse hypoglykæmi [5].



Glukagonlignende peptid 1-analog (7-36)-molekyle.