

Metformin og kirurgi i generel anæstesi

Elisabeth Lauritzen¹, David Hebbelstrup Jensen¹, Christian Bonde¹ & Henning Beck-Nielsen^{2,3}

STATUSARTIKEL

- 1) Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet
- 2) Steno Diabetes Center Odense, Odense Universitetshospital
- 3) Syddansk Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V08180593

I Danmark er ca. 250.000 voksne diagnosticeret med diabetes, hvilket svarer til ca. 4,4% af befolkningen. Type 2-diabetes (T2D) udgør ca. 80% af diabetestilfældene i Danmark [1].

I den farmakologiske behandling af T2D er metformin anbefalet som førstevalg, og i 2009 var 87% af alle førstegangsrecepter til tabletbehandlede patienter med diabetes på metformin [2, 3].

Dansk Endokrinologisk Selskab anslår, at 10-20% af alle patienter, der skal have foretaget kirurgi, lider af diabetes [4]. Metforminbehandlede patienter med T2D anses traditionelt for at være i øget risiko for at få metformininduceret laktacidose (LA) i forbindelse med faste forud for generel anæstesi (GA) [5].

Metformininduceret LA er en sjælden, men alvorlig tilstand med en incidens på 4,3-47 tilfælde pr. 100.000 patientbehandlingsår og en mortalitet på op til 31% [6, 7].

Anæstesiologiske og kirurgiske komplikationer, herunder nyrepåvirkning, kredsløbsforstyrrelser og sepsis, kan medføre nedsat udskillelse af metformin og øget laktatproduktion [8, 9]. Risikoen for ophobning af metformin i forbindelse med disse komplikationer er årsagen til, at metformin er bekrevet som en teoretisk risikofaktor for udvikling af LA i forbindelse med indgreb i GA [10, 11].

Baggrunden for de nuværende guidelines, hvor det anbefales, at metformin pauseres 48 timer inden GA, er risikoen for LA grundet ovennævnte anæstesiologiske og kirurgiske komplikationer [4, 12]. I nyere studier har man imidlertid påvist, at metformin ikke medfører LA hyppigere end andre perorale antidiabetika hos patienter med T2D [6, 13].

Hverdagen på danske kirurgiske afdelinger er omkiftelig, og ændringer i operationsplanlægning og

-program kan foregå fra dag til dag, hvilket kan føre til, at elektive patienter vil blive indkaldt til operation med kort varsel, hvor pausering af metformin 48 timer forud for indgreb i GA ikke er mulig.

Formålet med denne artikel er at gennemgå, om manglende pausering bør føre til aflysning af patientens operation.

METFORMIN – FARMAKODYNAMIK OG FARMAKOKINETIK

Metformin blev introduceret i 1957, og er et oralt ikke- β -cellestimulerende antidiabetikum [14]. Metformin tilhører lægemiddelgruppen biguanider, der anvendes til behandling af T2D [14]. Den præcise molekylære virkningsmekanisme er omdiskuteret, men overordnet reducerer metformin optagelsen af glukose i tarmen og øger insulinsensitiviteten [15, 16].

Absorptionen af metformin sker primært fra det øvre segment af tyndtarmen. Metformin optages aktivt i leveren, hvor glykolyzen aktiveres [14, 17]. Virkningsmekanismen i leveren er omdiskuteret, men medfører stigning i plasmalaktatniveauet [17, 18]. Metforminkoncentrationen i blodet er imidlertid ikke proportionelt positivt korreleret med laktatkoncentrationen [7].

Eliminationen sker dels via renal filtration, dels ved sekretion i de proksimale tubuli i nyrerne [18]. Metformin udskilles intakt i urinen, der er ingen hepatiske metabolisering, og 90% af dosis er elimineret inden for 12 timer [18].

DIABETES OG KIRURGI

Alle patienter med diabetes har en højere risiko for at få LA end patienter uden diabetes, og de bør derfor betragtes som risikopatienter i forbindelse med ethvert operativt indgreb [4, 5].

Ifølge de tværregionale retningslinjer for Region Hovedstaden og Region Sjælland, skal metformin pauseres 48 timer inden elektive indgreb i GA pga. risikoen for LA [4, 19, 20]. Retningslinjerne angiver ligeledes, at fastende patienter med diabetes bør behandles med intravenøst givet glukoseinsulin eller glukose-insulinkalium-drop, og at vanlig antidiabetisk behandling udelades på operationsdagen [4, 19, 20].

Dansk Endokrinologisk Selskab anbefaler, at der foretages individuel præoperativ vurdering med stillingtagen til glykæmisk status (HbA_{1c}), identifikation af

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Metforminbehandlede patienter med type 2-diabetes (T2D) har ikke højere risiko for udvikling af laktacidose, end ikkemetforminbehandlede patienter med T2D har.
- ▶ Udvikling af laktacidose hos patienter med T2D afhænger af tilstedeværelsen af komorbiditeter, bl.a. hjerte-lunge-insufficiens, dehydrering og svær lever- eller nyreinsufficiens.
- ▶ Nationale guidelines om pausering af metformin hos patienter med T2D 48 timer forud for kirurgi i generel anæstesi bør ændres.

mulige komplikationer i forbindelse med diabetes, komorbiditeter, herunder nyrefunktion, samt planlægning af indlæggelsesforløb. Det angives, at der bør stiles mod kortest mulig fasteperiode og hurtigst mulig genoptagelse af normalt fødeindtag [4].

PATOFYSIOLOGI - LAKTACIDOSE

LA er defineret som en arteriel pH < 7,35 samt et laktatniveau > 5 mmol/l [18, 21]. Symptomerne på LA er acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi, som kan udvikle sig til koma [18, 22].

Ophobning af laktat og udvikling af LA kan skyldes flere underliggende faktorer, heriblandt leverinsufficiens, akut myokardieinfarkt, dehydrering/hypovolæmi, påvirket nyrefunktion, polyfarmaci og anvendelsen af nefrotoksiske medikamina, bl.a. angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere, angiotensin II-antagonister og nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) [18, 22-24].

Faste hos patienter med T2D, f.eks. forud for kirurgi, inducerer en ændring i glukosemetabolismen, hvilket medfører en stigning i det nonoxidative glykolyse-niveau med øget dannelse af laktat [16, 25].

Nyrepåvirkning, kredsløbsforstyrrelser og sepsis, som er mulige komplikationer i forbindelse med GA, kan medføre reduceret udskillelse af metformin og dermed akkumulering af laktat [8, 9].

Kombinationen af ovenstående faktorer resulterer i, at patienter med T2D har en højere risiko for at få LA end patienter uden T2D [11].

DISKUSSION

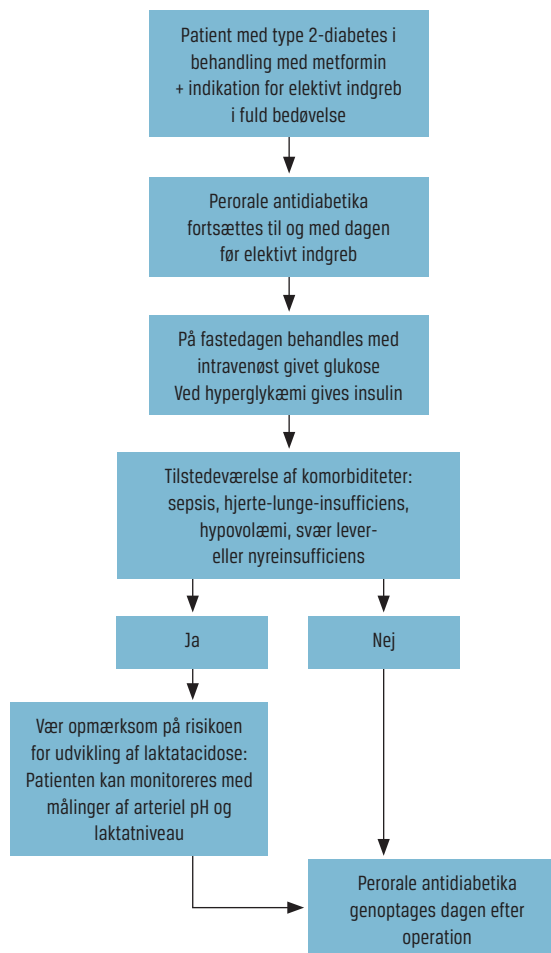
Indtil nu har det i litteraturen været hævdet, at metformin oftere medfører LA, end andre perorale antidiabetika gør [14, 26], idet metformin øger serumlaktatniveauet og dermed den teoretiske risiko for LA [11, 18].

I litteraturen er metformininduceret LA beskrevet som en farlig, men sjælden, bivirkning af metformin [7], og dette har ført til, at metformin anbefales pause-ret forud for kirurgiske indgreb i GA [6, 20, 22]. Evidensen for denne sammenhæng er dog begrænset [24, 27, 28].

Tilstedeværelsen af komorbiditeter, frem for peroral behandling med metformin, er i flere studier påvist at spille en væsentlig rolle for udviklingen af LA [27, 29, 30]. I et review fra 2014 blev det påvist, at metformin kan anvendes til patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR): 30-60 ml/min), og man fandt, at incidensen af LA ikke var højere blandt metforminbehandlede patienter med T2D end blandt patienter uden T2D [27]. Kronisk svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30) er derimod beskrevet som en selvstændig risikofaktor for udvikling af LA ved samtidig brug af metformin [29]. Hos

FIGUR 1

Præ- og postoperativ håndtering af metformin hos patienter med type 2-diabetes.



patienter med eGFR < 30 bør man derfor være særlig påpasselig [22, 29].

Potentielle risici og ulemper ved behandling med metformin bør holdes op mod de terapeutiske fordele, som er påvist at være signifikante, bl.a. i forhold til risikoreduktionen for udviklingen af hjerte-kar-sygdom og mortalitet [15, 30].

I nyere kohortestudier og randomiserede kliniske studier fra hhv. 2010, 2012 og 2018 har man undersøgt risikoen for LA hos hhv. metforminbehandlede og ikke-metforminbehandlede patienter med diabetes [6, 13, 30]. I ingen af de tre studier fandt man nogen øget risiko for LA ved brug af metformin.

Sammenfattet er risikoen for LA associeret til tilstedeværelsen af komorbiditeter: sepsis, hjerte-lungeinsufficiens, hypovolæmi, svær nyreinsufficiens (eGFR < 30 ml/min) samt polyfarmaci (f.eks. brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister og NSAID) og ikke til behandlingen med metformin [27, 29, 30].

Dette har ført til, at der i de engelske guidelines ikke anbefales pausering af metformin i forbindelse med anæstesi og kirurgi, medmindre der er forudgående nyrepåvirkning [5]. Her er der dog ikke skelnet mellem typen af kirurgi ift. blødningsrisikoen, anæsthesitype (GA eller regional anæstesi), komorbiditeter eller graden af nyrepåvirkning [5].

På baggrund af de nævnte studier bør guidelines for pausering af metformin 48 timer inden elektiv kirurgi i fuld bedøvelse ændres til pausering efter individuel vurdering [6, 13].

Enhver patient med diabetes bør fortsat risikovurderes. Hvis en eller flere komorbiditeter (sepsis, hjerte-lunge insufficiens, hypovolæmi og/eller svær lever- eller nyreinsufficiens) er til stede, bør man være opmærksom på risikoen for udvikling af LA i forbindelse med kirurgi og monitorere niveauerne af arteriel pH og serumlaktat (**Figur 1**).

KONKLUSION

Metformin øger ikke risikoen for udvikling af LA hyppigere end andre perorale antidiabetika gør. Risikoen for LA hos metforminbehandlede patienter med T2D afhænger af komorbiditeter såsom sepsis, hjerte-lungeinsufficiens, hypovolæmi og svær lever- eller nyreinsufficiens.

De nuværende guidelines for pausering af metformin 48 timer inden indgreb i GA bør ændres. Det foreslås, at nye guidelines for behandling af patienter med T2D før elektiv kirurgi i GA skal indeholde følgende: Peroral antidiabetisk behandling fortsættes til og med dagen før indgreb i GA. På operationsdagen, hvor patienten faster, behandles der med glukosedrop for at undgå hypoglykæmi. Hyperglykæmi kan behandles med insulin. Patienter med T2D og komorbiditeter, som øger risikoen for LA, bør monitoreres med målinger af pH og serumlaktat.

SUMMARY

Elisabeth Lauritzen, David Hebbelstrup Jensen, Christian Bonde & Henning Beck-Nielsen:

Metformin and surgery before general anaesthesia
Ugeskr Læger 2018;180:Vo8180593

Danish national guidelines recommend discontinuation of metformin 48 h prior to general anaesthesia due to the presumed increased risk of lactic acidosis. By reviewing recent studies concerning the risk of metformin-associated lactic acidosis it is found, that studies indicate, that metformin does not increase the risk of lactic acidosis. However, comorbidities such as cardiovascular insufficiency, sepsis, dehydration and impaired kidney function are risk factors. New guidelines propose discontinuation of metformin on the day of surgery. Patients with Type 2 diabetes and comorbidities should have the levels of arterial pH and lactate monitored.

KORRESPONDANCE: Elisabeth Lauritzen.

E-mail: elisabethlauritzen@hotmail.com

ANTAGET: 25. oktober 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. december 2018

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

LITTERATUR

1. Sundhedsdatastyrelsen. Sygdomsforekomst - diabetes, 2016. <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/uks/uks01/Sider/Tabel.aspx> (15. aug 2018).
2. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: Behandling og kontrol af type 2 diabetes, 2014. www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/nbv-endokrinologi-behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes-t2d-diabetes-arskontrol-nyopdaget-diabetes-2-peroral-behandling-insulin-behandling-kolesterolbehandling-blodtryksbehandling-glp1-og-dpp4 (15. aug 2018).
3. Sundhedsdatastyrelsen. Polyfarmaci i diabetesbehandlingen, 2010. https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/find-tal-og-analyser/laegemidler/analyser-om-diabetesmedicin/polyfarmaci_i_diabetesbehandlingen.pdf (15. aug 2018).
4. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: Diabetes og kirurgi, 2012. <http://endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/nbv-endokrinologi-diabetes-og-kirurgi-peroral-behandling-insulin-behandling-subkutant-regime-intravenost-regime-gik-drop> (15. aug 2018).
5. Barker P, Creasey PE, Dhatriya K et al. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* 2015;70:1427-40.
6. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;14:CD002967.
7. van Berlo-van de Laar I, Vermeij C, Doorenbos C. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:376-82.
8. Frydrych LM, Fattahi F, He K et al. Diabetes and sepsis: risk, recurrence, and ruination. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:271.
9. Motayagheni N, Phan S, Eshraghi C et al. A review of anesthetic effects on renal function: potential organ protection. *Am J Nephrol* 2017;46:380-9.
10. Bailey C, Path M, Turner R. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-9.
11. Herrington W, Levy J. Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol* 2008;40:411-7.
12. Khan N, Ghali W, Cagliero E. Perioperative management of blood glucose in adults with diabetes mellitus. UpToDate, 2012 Tilgået fra: <https://www.uptodate.com/contents/perioperative-management-of-blood-glucose-in-adults-with-diabetes-mellitus> (15. aug).
13. Aharaz A, Pottegård A, Henriksen DP et al. Risk of lactic acidosis in type 2 diabetes patients using metformin: a case control study. *PLoS One* 2018;13:e0196122.
14. Bailey C. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:755-72.
15. 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.
16. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:572-87.
17. Hundal R, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs* 2003;63:1879-94.
18. Holst H, Eldrup E, Guldstad N et al. Laktatacidose ved behandling af type 2-diabetes med metformin. *Ugeskr Læger* 2012;4:1598-602.
19. Sundhedsfagligt Råd, Anæstesi og Endokrinologi, Region Sjælland. Anæstesi og diabetes mellitus - faste og perioperativ behandling hos voksne, 2018. <http://dok.regionsjaelland.dk/view.aspx?DoKID=487470#dafs1940128> (11. jun 2018).
20. Arbejdsgruppe under Sundhedsfagligt Råd, Endokrinologi i Region Hovedstaden og Region Sjælland. Anæstesi og diabetes mellitus - faste og perioperativ behandling hos voksne, 2017. <http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://vip.regionh.dk/VIP/Slutbruger/Portal.nsf/Main.html?open&unid=X197D5FA60DA1AD08C12578AA002C7D92&dbpath=/VIP/Redaktoer/RH.nsf/&win dowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g> (11. jun 2018).
21. Richey FF, Sabido-Espin M, Guedes S et al. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2014;37:2291-5.
22. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Metformin "Actavis". http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FM%252FMetformin%252520Actavis%252C%252520filmoeverktrne%252520tabletter%252520500%252520mg%252520og%252520850%252520mg.doc?button=Søg&entity_id (11. jun 2018).
23. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014;371:2309-19.

24. Bodmer M, Meier C, Jick S et al. Antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia. *Diabetes Care* 2008;31:2086-91.
25. Wagner J, Lubner V, Lock J et al. Perioperative handling of antidiabetic drugs. *Chirurg* 2018;89:103-7.
26. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabet Med* 2016;33:1536-43.
27. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *JAMA* 2014;312:2668.
28. Holstein A, Egberts E. Traditional contraindications to the use of metformin – more harmful than beneficial? *Dtsch Med Wochenschr* 2006;20:105-10.
29. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2014;37:2218-24.
30. Ekström N, Schiöler L, Svensson AM et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;2:e001076.