

Metylenblått hävde metformin-associerad laktacidosis

Gav dramatiskt positiv effekt vid samtidig vasodilatorisk chock

JONAS HÖJER, docent, överläkare
jonas.hojer@gic.se

JENNY WESTERBERGH, apotekare;
båda Giftinformationscentralen,
Stockholm

MALIN EDFELDT-UGARPH, spe-

cialistläkare

ÅSA JOHANSSON, med dr, specialistläkare; de båda sistnämnda anesthesi- och intensivvårdskliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Metformin är ett biguanidpreparat som introducerades i Storbritannien redan 1958. Fenformin, en annan biguanid, försvann från marknaden på 1970-talet, eftersom medlet medförde en oacceptabelt hög risk för allvarlig laktacidosis [1]. Metformin rekommenderas i dag som förstahandsmedel vid typ 2-diabetes. Anledningen är bla påvisad minskad morbiditet och mortalitet jämfört med behandling med andra blodsockersänkande medel [2, 3]. Under det senaste decenniet har såväl försäljningen av metformin som antalet rapporterade fall av metforminassocierad laktacidosis ökat kraftigt i Sverige [4].

Uttalad metformininducerad laktacidosis är ett allvarligt tillstånd med en betydande mortalitet [4-6]. I extremt ovanliga fall kan en stor akut metforminöverdos hos en frisk icke-diabetiker vara orsaken [7], men den överväldigande majoriteten av dessa fall inträffar hos metforminbehandlade patienter som utvecklat nedsatt njurfunktion och/eller hypoxi av något skäl [4-6, 8]. Förutom njursvikt utgör således flera andra sjukdomar, tex hjärtsvikt och respiratorisk insufficiens, riskfaktorer för utveckling av metformininducerad laktacidosis. Detta innebär att en betydande andel av diabetespatienterna har relativa kontraindikationer för metformin.

I vetenskaplig litteratur framkommer en häpnadsväckande stor diskrepans beträffande risken för laktacidosis vid metforminbehandling om man jämför akutmedicinska och toxikologiska tidskriftsartiklar med resultat från kontrollerade prospektiva diabetestherapistudier. Förklaringen till diskrepansen är rimligen att metforminbehandling i praktiken sällan sköts och följs upp så minutiöst som inom ramen för kontrollerade studier.

Behandling av metformininducerad laktacidosis utgörs av snabb rehydrering, syrgasbehandling och försiktig tillförsel av buffertlösning. Om tillståndet inte snabbt förbättras efter insatt behandling, måste dialys tillgripas [8]. I svåra fall uppkommer ibland en terapiresistant vasodilatorisk chock, som försvårar behandlingen och förvärrar laktacidosen och prognosen ytterligare [9, 10].

FALLBESKRIVNING

Patienten – en 66-årig man med hypertoni, typ 2-diabetes, warfarinbehandlad förmaksflimmer, ischemisk hjärtsjukdom och gikt – inkom med ambulans på kvällstid till akutmottagningen på grund av buksmärta och relativt plötsligt påkommen andfåddhet. Han var vaken och kunde själv redogöra för vad som föranlett besöket. Hustrun berättade att han varit ovanligt trött under den senaste månaden och somnat sittande vid flera tillfällen. Man hade dock inte noterat minskade urinmängder. Det senaste dygnet hade illamående, kräkningar och smärtor i rygg och buk tillkommit. Blodtrycket var 160/100 mm Hg och pulsen 100 slag/minut.

»Detta innebär att en betydande andel av diabetespatienterna har relativa kontraindikationer för metformin.«

Ett prov för artärblodgasanalys taget på akutmottagningen visade uttalad metabol acidosis med pH 6,86, pCO₂ 2,4 kPa, basöverskott -30 och laktat 18 mmol/l. Serumkreatinin var 832 µmol/l, B-Hb 118 g/l och P-glukos 3,0 mmol/l. Syresättningen var utan anmärkning.

På väg till akut DT-undersökning av bröstorg och buk blev patienten plötsligt försämrad med grav andningspåverkan, sviktande cirkulation och medvetandepåverkan. Patienten fördes då omedelbart till intensivvårdsavdelningen, där han omgående måste intuberas. Ventilatorbehandling påbörjades. Aktiv vätskebehandling med Ringer-acetat gavs, och Tribonat tillfördes. En noradrenalininfusion påbörjades med successiv doshöjning till 0,5 µg/kg/min utan påtaglig effekt på det låga blodtrycket. Kortison gavs på misstanke om sepsis. Ekokardiografi visade en lätt förstörd vänsterkammare med relativt goda kontraktioner och en ordinär högerkammare. På grund av mycket låg systemvaskulär resistans påbörjades ytterligare vasoaktiv behandling i form av adrenalin i stigande dosering samt vasopressin (Pitressin, upp till 0,2 E/min).

Trots detta var det systoliska blodtrycket fortfarande omkring 50 mm Hg och patienten var oligurisk. Det framkom nu att patienten behandlades med metformin 1000 mg 3 gånger dagligen, och på misstanke om metformininducerad laktacidosis startades kontinuerlig dialys 7 timmar efter ankomsten.

Ny ekokardiografi påföljande förmiddag visade god fyllnad och en ejektionsfraktion på ca 35 procent. Omkring lunchtid var det arteriella pH-värdet för första gången över 7,0, men samtidig analys av laktat visade 19 mmol/l, och patienten var fortfarande gravt cirkulatoriskt instabil. Kontakt togs med Giftinformationscentralen. En kronisk metforminförgiftning bedömdes som sannolik bakomliggande förklaring till patientens insjuknande, och man beslutade sig för att pröva tillförsel av metylenblått.

Denna behandling påbörjades 12 timmar efter dialysstart. En bolusdos på 100 mg (1,3 mg/kg) gavs intravenöst och följdes av en infusion om 0,1 mg/kg/timme. Effekten var drama-

■ SAMMANFATTAT

Det senaste årtiondet har såväl försäljningen av metformin som antalet fall av metformininducerad laktacidosis ökat påtagligt i Sverige.

I svåra fall med uttalad laktacidosis uppkommer ibland terapiresistant vasodilatorisk chock, som försvårar behandlingen och försämrar laktacidosen ytterligare.

Här presenteras ett patientfall, där intravenös tillförsel av

färgämnet metylenblått hade en dramatiskt positiv effekt på förloppet.

Metylenblått hämmar enzymet guanilatcyklas som krävs för produktion av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Denna egenskap gör att medlet kan vara effektivt vid terapiresistent vasodilatorisk chock, där kväveoxidutlösning accelererad cGMP-produktion ofta är en viktig mekanistisk delkomponent.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

tisk. Inom 15 minuter efter bolusdosen ökade blodtrycket med cirka 15 mm Hg, laktatnivån i blod började äntligen sjunka, och man kunde successivt trappa ut de övriga vasoaktiva läkemedlen. Framåt kvällen, 6–7 timmar efter bolusdosen med metylenblått, hade artärblodgaserna normaliserats och laktatnivån sjunkit till 5 mmol/l. Behandlingen med metylenblått avslutades efter 27 timmar. Patienten uppvisade då tecken på viss övervätskning i form av bl a perifer ödem, men cirkulationen var stabil resten av vårdtiden. 5 dygn senare kunde patienten extuberas, och efter ytterligare 2 dygn byttes den kontinuerliga dialysen mot intermitterande hemodialys. Knappt 2 veckor efter ankomsten hade njurfunktionen förbättrats så pass att dialysen kunde avslutas.

Patienten skrevs ut till hemmet efter drygt 1 månads vård. Han var då väsentligen återställd, så när som på ett lätt förskrämt närminne. S-kreatininvärdet vid utskrivningen var 113 µmol/l och vid återbesöket 3 veckor senare normaliserat.

Man fann aldrig någon säker förklaring till patientens akuta njursvikt; metformin i sig är ju inte njurtoxiskt. Behandling med allopurinol hade dock satts in 1 månad före det akuta insjuknandet, och detta giktläkemedel har njursvikt som ovanlig biverkan. Dehydrering är annars en vanlig orsak till akut njurpåverkan, men någon betydande intorkning förelåg sannolikt inte med tanke på laboratorieprovsvaren och det höga blodtrycket vid ankomsten. Dock behandlades patienten med ACE-hämmare i låg dos sedan länge, och denna medicinering kan förstås ha bidragit.

DISKUSSION

Detta är så vitt vi känner till det första fallet i Sverige med svår metforminförgiftning som behandlats med metylenblått. Metylenblått eller metyltiosin är ett organiskt tiazinfärgämne som sedan länge använts för färgning av vävnader, t ex för att lokalisera fistlar eller läckage. Medlet används också som antidot vid methemoglobinemi. Metylenblått hämmar enzymet guanylatcyklas som krävs för produktion av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Denna egenskap gör att medlet kan vara effektivt i behandlingen av terapiresistent vasodilatatorisk chock, där en kväveoxidutlöst accelererad cGMP-produktion ofta utgör en viktig mekanistisk delkomponent [11].

Metylenblått fungerar också som en potent hämmare av monoaminoxidasa-A (MAO-A) och kan därför bidra till att utlösa ett serotoninergt syndrom, vilket alltid måste beaktas vid dess användning [12]. Metylenblått har framgångsrikt använts som vasopressor i flera olika situationer, t ex i samband

med brännskador [13] eller kardiopulmonell bypass [14]. Värderande resultat har rapporterats efter dess användning i samband med septisk chock [15, 16]. I enstaka patientfall har god klinisk effekt tidigare rapporterats vid förgiftning med amlodipin [17] och metformin [10]. Den rekommenderade doseringen av metylenblått då medlet används som vasopressor är en bolusdos om 1–2 mg/kg intravenöst givet under 10–20 minuter, följt av en infusion om 0,1–0,5 mg/kg/timme [10, 14]. Metylenblått (Methylthionium chloride Proveblue 5 mg/ml) har i år blivit godkänt läkemedel i Sverige.

Den klassiska och rent metforminutlösta laktacidosen är av typ B, dvs laktacidosis utlöst under aeroba förhållanden. I en studie uppmättes plasmakoncentrationen av metformin i ett patientmaterial där samtliga inkommit med metforminassocierad laktacidosis [18]. Man kunde särskilja tre grupper: 1) typ A (anaerob laktacidosis) orsakad av hypoxi på grund av andra sjukdomar och tillstånd och med terapeutiska nivåer av metformin i plasma, 2) typ B (aerob laktacidosis) orsakad av markerad metforminackumulering i plasma och avsaknad av samtliga hypoxiinducerande faktorer och 3) blandad, typ A+B, orsakad av tydlig metforminackumulering i kombination med hypoxiframkallande faktorer. Den första gruppen av metforminassocierad laktacidosis har sämst prognos och den andra gruppen bäst [18, 19]. Den tredje gruppen är vanligast [18].

Nedsatt njurfunktion är en förutsättning för metforminackumulering, eftersom eliminationen av medlet är helt beroende av njurfunktionen [8]. Mekanismen bakom den metforminutlösta laktacidosen (typ B) är komplex. En ackumulering av metformin leder till accentuerad hämning av glukoneogenesen från laktat och till ökad laktatproduktion i tarmen [18, 20]. Den nedsatta njurfunktionen försämrar samtidigt eliminationen av laktat från blodet [8].

Patienten i den aktuella fallbeskrivningen hade av allt att döma laktacidosis av typ B vid ankomsten till sjukhus, eftersom blodtryck, puls och syresättning var bra. Prov för S-metformin togs aldrig, vilket hade kunnat övervägas [21]. Hans tillstånd försämrades dock dramatiskt, varför den metformininducerade laktacidosen snabbt skiftade till den blandade typen (A+B), och detta förklarar att laktatnivån inte sjönk trots pågående dialys.

Vi bedömer att behandlingen med metylenblått i detta fall starkt bidrog till den tillfredsställande utgången.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Mahmood K, Naeem M, Rahimnadjad NA. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug. *Eur J Intern Med.* 2013;24:20–6.
- 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;2:1–10.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus [review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4:1–35.
- Personne M. Oroande ökning av antalet intoxikationer med metformin. Tiodubblat antal förfrågningar till Giftinformationscentralen sedan år 2000. *Läkartidningen.* 2008;105:994.
- Stefánsson B, Larsson B, Attman P. Hemodialys hävde svår laktacidosis orsakad av metforminbehandling. *Läkartidningen.* 1999;96:5622–4.
- Frid A, Sterner G. Fyra fall av laktacidosis vid metforminbehandling. *Läkartidningen.* 2006;103:2560–2.
- Chang CT, Chen YC, Fang JT, et al. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol.* 2002;15:398–402.
- Nguyen HL, Concepcion L. Metformin intoxication requiring dialysis. *Hemodial Int.* 2011;15:68–71.
- Teale KF, Devine A, Stewart H, et al. The management of metformin overdose. *Anaesthesia.* 1998;53:691–701.
- Livshits Z, Nelson LS, Hernandez SH, et al. Severe metformin toxicity: role of methylene blue and CV-VHD as therapeutic adjuncts. *Clin Toxicol.* 2010;48:611–2.
- Stawicki SP, Sims C, Sarani B, et al. Methylene blue and vasoplegia: who, when, and how? *Mini Rev Med Chem.* 2008;8:472–90.
- Ng BK, Cameron AJ. The role of methylene blue in serotonin syndrome: a systematic review. *Psychosomatics.* 2010;51:194–200.
- Jaskille AD, Jeng JC, Jordan MH. Methylene blue in the treatment of vasoplegia following severe burns. *J Burn Care Res.* 2008;29:408–10.
- Faber P, Ronald A, Millar BW. Methylthionium chloride: pharmacology and clinical applications with special emphasis on nitric oxide mediated vasodilatory shock during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 2005;60:575–87.
- Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 2001;29:1860–7.
- Memis D, Karamanlioglu B, Yuksel M, et al. The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis. *Anaesth Intensive Care.* 2001;30:755–62.
- Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue in the treatment of refractory shock from an amlodipine overdose. *Ann Emerg Med.* 2011;58:565–7.
- Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care.* 1995;18:779–84.
- Friesecke S, Abel P, Roser M, et al. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care.* 2010;14(6):R226.
- Wilcock C, Bailey CJ. Sites of metformin-stimulated glucose metabolism. *Biochem Pharmacol.* 1990;39:1831–4.
- Frid A, Sterner G, Löndahl M, et al. Metformin i serum. Studieresultat ger grund för preliminära behandlingsrekommendationer. *Läkartidningen.* 2009;106:428–9.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING**SUMMARY**

A case of metformin-associated lactic acidosis and refractory vasodilatation treated with methylene blue and a literature review are presented. An adult on metformin treatment presented awake with shortness of breath. His BP was 160/100 mm Hg and pulse 100 bpm. Arterial blood gas analysis displayed pH 6.9, BE -30 and lactate 18 mmol/l. S-creatinine was 832 $\mu\text{mol/l}$. He suddenly deteriorated with a severe fall in blood pressure and was acutely intubated. At the ICU, echocardiography and hemodynamic measurements showed slightly decreased myocardial contractility and a very low systemic vascular resistance. Despite treatment with fluids, sodium bicarbonate, 3 vasopressor agents and CVVDH, the mean arterial pressure (MAP) was <50 mm Hg and lactate severely elevated for 20 hours. Methylene blue was then given as a bolus of 1.3 mg/kg iv followed by an infusion of 0.1 mg/kg/h. The effect was remarkable. Within 15 minutes, MAP increased by 15 mm Hg and lactate started to decrease. The patient recovered. Methylene blue may be effective in metformin-induced refractory vasodilatory shock.