

Laktacidosis fruktad biverkning av metforminbehandling

Nya riktlinjer kan bidra till skärpt vaksamhet

Vid sidan av insulinframkallad hypoglykemi är läkemedelsbehandling av diabetes förenad med en låg risk för biverkningar. En ovanlig, men fruktad, biverkning till behandling med metformin är dock laktacidosis, ett potentiellt livshotande tillstånd som drabbar framför allt gamla och hjärt-kärlsjuka diabetiker.

Det beskrivs mycket illustrativt i fallbeskrivningen i detta nummer från Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) visade som ett av sina viktigaste resultat att metforminbehandling av överviktiga patienter med typ 2-diabetes minskade risken för både makrovaskulära och mikrovaskulära komplikationer och död [1]. Som en följd därav och ny dokumentation till stöd för metformin i kombinationsbehandling med insulin (se artikeln av Leif Sparre Herman och Arne Melander i detta nummer av Läkartidningen) är det sannolikt att förskrivningen av metformin kommer att öka. År 1998 uppgick den till 3,7 definierade dygnsdoser (DDD) per 1 000 invånare/dag, vilket motsvarar 30 000–40 000 patienter.

Det innebär att vaksamheten måste öka när det gäller att förebygga, men också i tid diagnostisera laktacidosis.

Identifiera riskgrupperna

Prevention av laktacidosis vid metforminbehandling måste i första hand bygga

Författare

CHRISTIAN BERNE

professor, överläkare, medicinkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

E-post: christian.berne@medicin.uas.se

SVEN-OLA HIETALA

professor, överläkare, diagnostisk radiologi, Norrlands Universitets-sjukhus, Umeå.

ga på att identifiera riskgrupper och undvika att ordinera läkemedlet till dessa. I en färsk studie från Tyskland finner man att ett icke ringa antal patienter som söker på en medicinsk akutmottagning behandlas med metformin trots förekomsten av kontraindikationer som nedsatt njurfunktion, hjärt-kärlsjukdom, lungsjukdomar med hypoxirisk samt leverskada [2].

I den välinformerade svenska läkarkåren torde det nog tillhöra undantagen att metforminbehandling inleds hos patienter med ovanstående kontraindikationer mot preparatet. En genomgång av det svenska biverkningsregistret visar att incidensen anmäld laktacidosis minskade från 15 fall/100 000 patientår mellan 1977 och 1981 till 2,4/100 000 patientår 1987–1991 [3].

Fallbeskrivningen ett paradexempel

Vad som inte sällan inträffar är att diabetiker med lång sjukdomsduration, och med en etablerad blodglukossänkande medicinering, utvecklar sjuklighet som innebär att metformin ej bör användas. Det beskrivna fallet är ett paradexempel på detta. Det är alls icke ovanligt att äldre diabetiker drabbas av njurfunktionsnedsättning eller kardiovaskulära sjukdomar som i sig innebär försämrad perifer cirkulation och hypoxirisk.

Detta förhållande är viktigt att beakta såväl i ett lugnt skede på en diabetesmottagning, där man möter patienter vars sjuklighet och tex njurfunktionsnedsättning utvecklas gradvis, som för läkare på en akutmottagning, där äldre diabetiker söker på grund av kardiovaskulära sjukdomar med hjärtsvikt, och hos vilka akuta tillstånd som svåra infektioner med intorkning kan innebära ökad risk för att metformin ackumuleras.

Behandling med NSAID-preparat, »non steroidal anti-inflammatory drugs», som åstadkommer en tillfälligt försämrad njurfunktion, ter sig i all-

Riktlinjer för användning av kontrastmedia vid metforminbehandlad diabetes

1. Serumkreatinin skall mätas hos varje patient som behandlas med metformin före administration av intravasculära kontrastmedia. Lågosmolära kontrastmedia skall alltid användas.
2. *Elektiva undersökningar:* Om serumkreatinin är normalt skall röntgenundersökningen genomföras och intaget av metformin upphöra från det att undersökningen påbörjas. Metforminbehandlingen skall inte återupptas inom 48 timmar efter undersökningen, och skall återinsättas enbart om njurfunktion (serumkreatinin) är inom normalområdet. Om njurfunktionen är nedsatt skall metformin utsättas 48 timmar före kontrastundersökningen. Metformin skall återinsättas tidigast 48 timmar efter undersökningen om njurfunktionen (serumkreatinin) är oförändrad.
3. *Akuta undersökningar:* Om serumkreatinin är normalt genomförs undersökningen på samma sätt som vid elektiv undersökning. Om njurfunktionen är nedsatt (eller uppgift saknas) bör läkaren väga risker och fördelar med kontrastmedeladministration. Alternativa tekniker kan övervägas. Om kontrastundersökning är nödvändig skall följande försiktighetsåtgärder vidtas: Metforminbehandlingen skall avslutas. Patienten skall hydreras t ex minst 100 ml per timme av peroral dryck eller intravenös koksaltlösning upp till 24 timmar efter kontrastundersökningen (större mängder vid hög omgivningstemperatur). Följ njurfunktion (serumkreatinin), serumlaktat och blod-pH. Var uppmärksam på symtom på laktacidosis (kräkningar, somnolens, illamående, buksmärtor, anorexi, hyperpné, letargi, diarré och törst). pH < 7,25 och S-laktat > 5 mmol/l tyder på laktacidosis.

mänhet som en harmlös åtgärd för att behandla tillfälliga smärttillstånd, men torde i sig stå för en betydande del av de biverkningar som uppkommer av renalt eliminerade läkemedel, vilket illustreras av fallbeskrivningen i detta nummer. I kombination med ACE(angiotensin converting enzyme)-hämmare kan inverkning innebära risk för prerenalt utlöst njurinsufficiens.

Kontraströntgen och metforminbehandling

I detta sammanhang kan det vara motiverat att ta upp den viktiga frågan om förhållningssättet till röntgenundersökningar med kontrastmedel vid metforminbehandlad typ 2-diabetes.

På senare år har i läkarkåren spridit sig en i många fall ogrundad rädsla för att utföra röntgenundersökningar med kontrastmedel hos patienter som behandlas med metformin. I själva verket är det vissa tydligt definierade riskgrupper, framför allt patienter med nedsatt njurfunktion, som bör handläggas extra försiktigt.

Detta har lett till lokala riktlinjer som orsakat många problem för både patienter och sjukvård utan att bidra till ökad patientsäkerhet; snarare kan man befara att angelägna undersökningar har skjutits på framtiden.

Det är mycket viktigt att framhålla att metformin inte är nefrotoxiskt. Idag ställs på många håll ett generellt krav på att metformin sätts ut flera dygn före en undersökning, och det oavsett om patienten är ung, njurfrisk eller i annat avseende inte löper någon ökad risk för metforminackumulation med åtföljande laktacidosis.

Förslag till riktlinjer

För att klargöra fakta när det gäller risker vid kontraströntgen hos metforminbehandlade patienter har en grupp från The Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) nyligen pub-

licerat ett vetenskapligt underlag samt ett förslag till riktlinjer för hur metforminbehandlade patienter skall handläggas i samband med kontraströntgenundersökning [4].

Riktlinjerna, som är väldokumenterade och praktiskt inriktade, återfinns – i översättning – i separat ruta. De fokuserar på två viktiga fakta: dels att laktacidosis vid undersökningar med kontraströntgen uppkommit hos patienter med nedsatt njurfunktion, dels att metformin ackumulerats efter fortsatt metforminbehandling i fall som fått tillfälligt nedsatt njurfunktion till följd av röntgenkontrast.

Var bör man sätta gränsen?

Bergur Stefánsson och medarbetare diskuterar i veckans fallbeskrivning var man bör sätta gränsen för njurfunktion som bör föranleda extra försiktighet, och föreslår serumkreatinin 110 $\mu\text{mol/l}$. ESUR nämner 130 $\mu\text{mol/l}$ [4]. Med kännedom om att diabetiker på grund av liten muskelmassa och sitt katabola tillstånd kan ha lågt serumkreatinin i förhållande till glomerulär filtrationshastighet (GFR) är försiktighet att rekommendera, men individuell bedömning av ansvarig läkare får till sist avgöra vilket av dessa riktmärken som används.

Det torde innebära överkomliga praktiska problem att även vid poliklinisk röntgenundersökning arrangera så att serumkreatinin analyseras i efterhand, som riktlinjerna rekommenderar.

Ett bidrag till större patientsäkerhet

Det vore önskvärt att riktlinjerna fick genomslag såväl vid svenska röntgenavdelningar som i Fass-texten för metformin.

Riktlinjerna är byggda på vetenskap och sunt förnuft och torde, om de tillämpas, bidra till både ökad säkerhet och ett smidigare omhändertagande av dessa patienter i sjukvården.

Referenser

1. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
2. Wiholm BE, Myrhed M. Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977-91. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 598-91.
3. Holstein A, Hahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med* 1999; 16: 692-6.
4. Thomsen HS, Morcos SK, ESUR Contrast Media Safety Committee. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. *Eur Radiol* 1999; 9: 738-40.

Se även artiklarna på sidan 5616 och 5622 i detta nummer.