

Hemodialys hävde svår laktacidosis orsakad av metforminbehandling

En fallbeskrivning fäster uppmärksamheten på vikten av att uppmärksamma njurfunktionen vid behandling med metformin, ett peroralt antidiabetikum som rekommenderas till överviktiga patienter med icke-insulinberoende diabetes. I samband med indometacinöverdosering utvecklade patienten akut njursvikt och mycket svår laktacidosis. Akut hemodialys synes ha varit livräddande i denna situation.

Patienten var en 66-årig kvinna som inkom akut till Sahlgrenska sjukhuset på grund av misstanke om indometacinintoxikation.

Hon hade i 18 år behandlats för icke-insulinberoende diabetes, under de senaste tolv åren med glibenklamid 7,5 mg x 2 och metformin 500 mg x 3. Under de första åren var s-kreatinin normalt 60–70 µmol/l, men de senaste åtta åren hade man noterat en njurfunktionsnedsättning med s-kreatinin mellan 120 och 200 µmol/l.

Vid den senaste kontrollen, tre år före den aktuella sjukdomsepisoden, var s-kreatinin 113 µmol/l och HbA1c 8,8. Oftalmoskopi visade då ingen retinopati, och patienten hade inga kliniska tecken till vare sig makroangiopati eller neuropati. Hon behandlades även med enalapril 10 mg x 1 för hypertoni.

Under senare år hade patienten utvecklats en demens, som bedömdes vara av vaskulär genes. I några månader före

ankomsten till sjukhus hade hon ytterligare försämrats, med periodvis oklarhet, minnesförluster och tendens att missbruka olika läkemedel.

Elva dagar före ankomsten sökte patienten akut efter att ha ramlat i hemmet och slagit i bröstkorget. Inga skelettskador hittades, och kvinnan fick åka hem med recept på indometacinkapslar, 50 mg. Ankomstdagen var patienten oklar och indometacinburken (100 kapslar) tom, vilket gav misstanke om indometacinintoxikation.

Ankomststatus

I ankomststatus noterades att patienten ej var orienterad och tidvis konfusionell men lugn. Det fanns kliniska tecken till dehydrering, med torra slemhinnor. Hjärta och lungor auskultades utan anmärkning, blodtrycket var 125/60 mm Hg. B-glukos var 18,7 mmol/l. EKG visade sinusrytm med två kopplade ventrikulära extraslag (VES) efter varje sinuslag. T-vågorna var höga och spetsiga. Patientens ömmade under höger arcus och i epigastriet.

Ventrikelsköljning utfördes, patienten fick medicinskt kol och blev inlagd på medicinsk intagningsavdelning.

Laboratorieanalyser

De första laboratorieanalyserna visade s-kreatinin 479 µmol/l och s-kalium 6,8 mmol/l.

Behandling med insulin, glukos och intravenös vätska påbörjades, men mycket snart blev patienten hastigt försämrad med hypotension, cyanos och Kussmauls andning. Det systoliska blodtrycket varierade mellan 50 och 100 mm Hg, pulsfrekvensen sjönk periodvis till 30 slag/minut och kvinnan flyttades till intensivvårdsavdelning.

Svår acidosis utvecklades

Hon hade då utvecklats svår acidosis med pH 6,83 och standardbikarbonat 5,1 mmol/l. Acidosen kunde inte korrigeras med natriumbikarbonatinfusion. Med anledning av att patienten var behandlad med metformin mättes s-laktat, som var mycket högt, 28 mmol/l. Patientens blev cirkulatoriskt instabil och fick kortvarig asystoli och andningsstillestånd. Trots respiratorbehandling och

Orsaker till laktacidosis

Typ A

Vävnadshypoxi
Chock av olika genes
Respiratorisk svikt
Kolmonoxidförgiftning
Svår anemi
Cyanidförgiftning

Typ B

Vanliga sjukdomstillstånd
Diabetes mellitus
Leversvikt
Malignitet
Njursvikt
Svåra infektioner
Kramper

Läkemedel och toxiner

Biguanider
Metanol
Salicylater
Etanol
Sorbitol
Isoniacid

Metaboliska sjukdomar

Glukos-6-fosfatbrist
Fruktos-1,6-difosfatbrist
Pyruvatkinasbrist

Övrigt

D-laktacidosis

inotrop stöd var hennes cirkulatoriska tillstånd fortsatt mycket kritiskt. Hon var anurisk, och den svåra acidosen fortsatte trots infusion av stora mängder natriumbikarbonat.

Behandling med hemodialys inleddes därför och pågick i fyra timmar och 20 minuter. Under dialysen förbättrades patienten successivt; acidosen hävdes och patienten började gradvis svara på inotrop behandling (Figur 1). Diuresen kom så småningom igång. Kvinnan kunde efter fem dagars intensivvård flyttas till vårdavdelning. Två veckor senare flyttades hon till geriatrisk rehabiliteringsklinik, och kunde efter sex veckors vård skrivas ut till hemmet.

Två typer av laktacidosis

Kliniskt relevant laktacidosis definieras som metabolisk acidosis med pH <7,35 samt s-laktat >5 mmol/l [1]. Ge-

Författare

BERGUR STEFÁNSSON

specialistläkare, njurmedicin

BO LARSSON

docent, överläkare, intensivvård

PER OLA ATTMAN

docent, överläkare, njurmedicin; samtliga vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg.

nesen till laktacidosis kan vara skiftande (se separat ruta).

Från klinisk synpunkt kan två typer identifieras: typ A (anaerob) och typ B (aerob) [2]. Vid typ A, som är den vanligaste formen, ansamlas laktat till följd av vävnadshypoxi som oftast orsakas av kardiopulmonell svikt. Vid typ B finns ingen vävnadshypoxi, utan det föreligger en metabolisk rubbning som kan bero på olika sjukdomstillstånd, läkemedel eller toxiner.

Sällsynt men allvarlig komplikation

Laktacidosis är en sällsynt men allvarlig komplikation till metforminbehandling. Incidensen i USA anges vara 5/100 000 patientår [3], i Sverige 2,4/100 000 patientår [4]. Man finner detta tillstånd vid överdosering eller vid sänkt njurfunktion, då metformin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form via njurarna. Nedsatt njurfunktion innebär risk för ackumulering och laktacidosis, och bör således utgöra kontraindikation mot metforminbehandling.

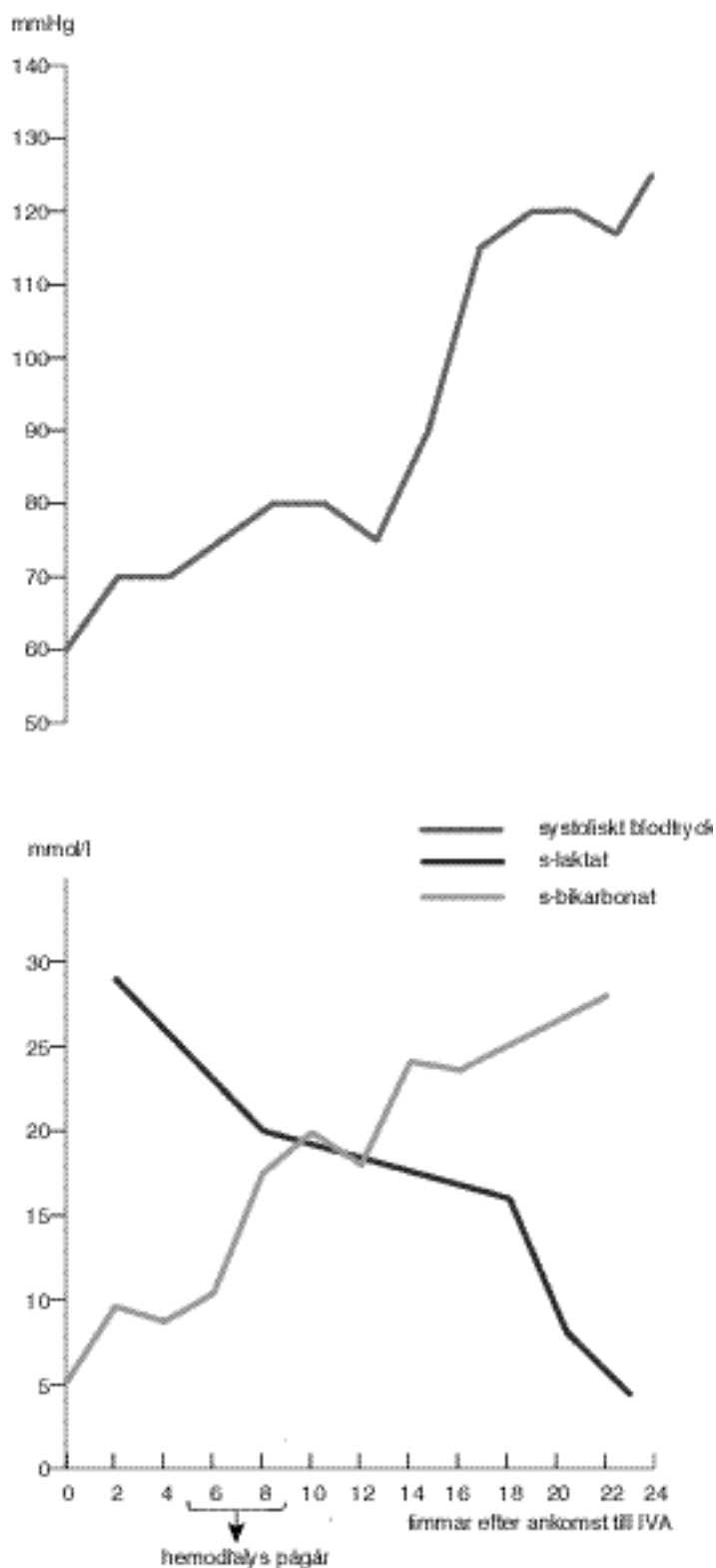
Enligt de nationella riktlinjerna för diabetesvård rekommenderas kontroll av s-kreatinin årligen. Hos äldre diabetespatienter med liten muskelmassa kan dock s-kreatinin vara normalt trots kraftigt sänkt glomerulär filtration. Man bör också vara uppmärksam på potentiellt nefrotoxiska läkemedel samt läkemedel som kan försämra njurfunktionen, t ex NSAID-preparat, »non steroidala antiinflammatoriska läkemedel» [5]. Vidare innebär hjärtsvikt ofta att njurfunktionen är försämrade, och betraktas därför i USA som kontraindikation [3].

Metforminbehandling skall således upphöra när det finns risk för sänkt glomerulär filtration, t ex vid röntgenundersökningar med kontrastmedel samt i kritiska kliniska situationer som vid svåra infektioner, akuta kardiovaskulära sjukdomar och i samband med operationer.

Kontrastmedel kan påverka

Vid röntgenundersökningar med intravenös eller intraarteriell tillförsel av kontrast har metformin ingen interaktion med kontrastmedlet, och metformin är ej heller i sig nefrotoxiskt [6]. Däremot kan kontrastmedlet påverka njurfunktionen med risk för sänkt glomerulär filtration och ackumulering av metformin, som i sin tur kan leda till livshotande laktacidosis.

Samtliga fall som har rapporterats av metformininducerad laktacidosis efter kontrast-röntgen har haft nedsatt njurfunktion före undersökningen [7]. Vid normal njurfunktion är halveringstiden för metformin kort (1,5–4,5 timmar) [8]. Om njurfunktionen är normal (s-kreatinin <110 µmol/l) räcker det att



Figur 1. Effekten av bikarbonathemodialys på s-bikarbonat och s-laktatkoncentrationer. Blodtrycksökningen efter dialysen återspeglar hur känsligheten för inotropa läkemedel ökar när acidosen är korrigerad. Samtidigt som vävnadsperfusionen ökar minskar s-laktat snabbt.

sätta ut metformin när röntgenundersökning med kontrastmedel behöver genomföras [7]. Metformin skall sedan återinsättas först efter kontroll av njurfunktionen, dvs efter minst 48 timmar.

Mekanismen för ökad laktatnivå vid biguanidbehandling är såväl ökad laktatproduktion som minskad laktatutskrivning. Det sker en intracellulär omställning från aerob till anaerob metabolism, vilket leder till ökad laktatproduktion [9]. Samtidigt som hepatocyterna ökar laktatproduktionen minskar de sitt laktatupptag, och laktatmetabolismen i levern minskar [10].

Vid njursvikt ackumuleras metformin långsamt och leder till slut till laktacidosis typ B. Symtomen är ospecifika, såsom svaghet, muskelsmärter, cerebral påverkan med somnolens samt diffusa abdominella symtom [2].

Behandling

Vid svår typ A-laktacidosis med chock är kardiiovaskulärt stöd indicerat, men behandlingen kan bli besvärlig eftersom acidosis med pH <7,2 försvagar myokardiet och medför att det svarar dåligt på inotropa läkemedel [11, 12]. Den metaboliska acidosen behandlas traditionellt med natriumbikarbonat, men detta är omdiskuterat [13, 14]. Teoretiskt kan infusion av natriumbikarbonat öka intracellulärt H⁺ enligt ekvationen:



Natriumbikarbonat fördelas enbart extracellulärt, fångar upp H⁺-joner, varefter extracellulärt pH stiger. Detta leder till ökad CO₂-bildning som diffunderar fritt in i cellerna och reagerar med H₂O, varvid H⁺ bildas och intracellulärt pH sänks. I djurförsök [15, 16] med inducerad laktacidosis och behandling med natriumbikarbonat har man funnit att s-laktat ökar, pH faller och hjärtminutvolymen, »cardiac output», sjunker. Det är dock sällan ett problem att bibehålla normalt p_aCO₂ såvida patienten inte har respiratorisk svikt, vilken då kan behandlas med andningsstöd och eventuellt respirator.

Allmänt gäller att man skall ge natriumbikarbonatinfusion försiktigt, och nöja sig med att öka plasmabikarbonat till 14–16 mmol/l över 24 timmar [17]. Vid alltför snabb infusion finns risk för natriumöverfyllnad, övervätskning, reflektorisk vasodilatation och ökat p_aCO₂ med intracellulär acidosis som följd.

Om njursvikt föreligger, acidosen ej förbättras och patientens chock är svår-korrigerad med inotropa droger skall man överväga hemodialys [11, 12]. Laktat samt vissa läkemedel och toxiner dialyseras bort effektivt, och man får en snabb korrigerad av acidosen

samtidigt som man undviker övervätskning. Vid metformininducerad laktacidosis har flera rapporter visat bra resultat av hemodialys [11, 18, 19] där metformin framgångsrikt har dialyserats bort [20].

Kontinuerlig hemofiltration (CAVH, CVVH) kan användas, men då bör laktatfri ersättningslösning användas [21]. Den kan ersättas av natriumbikarbonat [22, 23].

Diskussion

Laktacidosis återspeglar oftast ett allvarligt sjukdomstillstånd med mer än 50 procents mortalitet [11]. Typ A innebär högre mortalitet; om s-laktat ligger över 10 mmol/l är mortaliteten mer än 85 procent [24].

Det här beskrivna fallet av mycket svår laktacidosis fick dock lycklig utgång. Den akuta njursvikten kan förklaras av indometacinintoxikation och dehydrering i kombination med behandling med ACE-hämmare; den svåra acidosen kan förklaras av metforminbehandling. Patientens njurfunktion hade varit nedsatt under flera år. Möjligen har under denna tid metformin ackumulerats, vilket kan ha bidragit till patientens demens.

Fallet illustrerar vikten av att uppmärksamma njurfunktionen vid behandling med metformin. S-laktat skall vid metforminbehandling ej överskrida 2,7 mmol/l [25]. Alla metforminbehandlade patienter kan utveckla laktacidosis om njurfunktionen försämras. Om acidosen är svår och påverkar patientens cirkulation skall hemodialys starkt övervägas.

Figur 1 visar att hemodialysen snabbt häver acidosen, men att s-laktat inte faller mer än från 29 till 20 mmol/l under dialystiden. Förklaringen till den stora laktatproduktionen är rimligen det faktum att patienten under dialysen befann sig i ett chocktillstånd. När acidosen korrigerades svarade cirkulationen på det inotropa stödet med stigande blodtryck och bättre vävnadsperfusion, varefter laktatkoncentrationen successivt sjönk.

Fallet återspeglar således vikten av att upphöra med metforminbehandling när njurfunktionen försämras. I detta fall kunde man framgångsrikt behandla metforminrelaterad laktacidosis med hemodialys, som bör vara förstahandsåtgärd vid detta tillstånd.

Referenser

- Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338(4): 265-6.
- Wiholm BE, Myrhed M. Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977-1991. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 589-91.

- Chan NN, Fauvel NJ, Feher MD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and metformin: a cause for concern? [letter]. *Lancet* 1998; 352(9123): 201.
- Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30(5): 359-71.
- Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review. *Clin Radiol* 1998; 53(5): 342-4.
- Kreisberg R, Wood B. Drug and chemical-induced metabolic acidosis. *Clin Endocrinol Metab* 1983; 12: 391-411.
- Arief AI, Park R, Leach WJ, Lazarowitz VC. Pathophysiology of experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 1980; 239: F135-42.
- Gan SC, Barr J, Arief AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1992; 152(11): 2333-6.
- Madias NE. Lactic acidosis [clinical conference]. *Kidney Int* 1986; 29(3): 752-74.
- Stacpoole PW. Lactic acidosis: the case against bicarbonate therapy. *Ann Intern Med* 1986; 105: 276-9.
- Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112: 492-8.
- Arief AI, Leach WJ, Lazarowitz VC. Effects of NaHCO₃ in therapy of experimental lactic acidosis. *Kidney Int* 1978; 141: 645.
- Graf H, Leach W, Arief AI. Evidence for a detrimental effect of bicarbonate therapy in hypoxic lactic acidosis. *Science* 1985; 227: 754.
- Lalau JD, Westeel PF, Debussche X, Dkissi H, Tolani M, Coevoet B et al. Bicarbonate haemodialysis: an adequate treatment for lactic acidosis in diabetics treated by metformin. *Intensive Care Med* 1987; 13(6): 383-7.
- Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(5): 1046-7.
- Lalau JD, Andrejak M, Moriniere P, Coevoet B, Debussche X, Westeel PF et al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin: a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27(6): 285-8.
- Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998; 53(7): 698-701.
- Barton IK, Strather CP, Hilton PJ, Bradley RD. Successful treatment of severe lactic acidosis by haemofiltration using a bicarbonate-based replacement fluid. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 368-70.
- Arief AI. Pathogenesis of lactic acidosis. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 637-49.
- DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-9.

En fullständig referenslista kan erhållas från Bergur Stefansson, Njurmottagningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.