

# Fyra fall av laktatacidos vid metformin-behandling



**ANDERS FRID**, med dr, överläkare, endokrinologiska kliniken  
anders.frid@skane.se

**GUNNAR STERNER**, docent,

överläkare, kliniken för njur-  
medicin och transplantation;  
båda vid Universitetssjukhuset  
MAS, Malmö

Metformin är idag förstahandsbehandling vid diabetes typ 2. Totalt sett är behandlingen säker och ger få biverkningar, men laktatacidos är en livshotande komplikation som kan uppkomma under vissa förutsättningar. Erfarenheter från metformin-intoxikationer säger att om metforminkoncentrationen i blod blir hög ökar risken kraftigt för laktatacidos. Den vanligaste orsaken till förhöjd metforminkoncentration i blod är nedsatt njurfunktion, eftersom metformin inte metaboliseras utan utsöndras nästan uteslutande via njurarna [1].

En ökande andel äldre patienter behandlas med metformin. Patientfallen nedan beskriver vanliga patienter, som finns i vår omgivning, och hur dehydrering, överdosering, samtidig medicinering och olyckliga omständigheter kan ge upphov till laktatacidos.

## Fall 1

Patienten är en kvinna, född 1930. Stenar i gallblåsan var kända sedan 1990, och av och till har hon haft »gallbesvär«. Diabetes typ 2 var känd sedan 1980. Hon behandlades fram till det aktuella vårdtillfället med tablett Glucophage 1 g 1 × 3. P-kreatinin var i mars 2003 80 µmol/l och HbA<sub>1c</sub> 6,9 procent i augusti 2003. Klinisk kontroll gjordes på vårdcentral 1 december 2003 och var utan anmärkning.

**Aktuellt sjukdomsförlopp.** Patienten insjuknade i december 2003 med högt sittande buksmärter. Hon sökte vårdcentral och blev ordinerad tablett Voltaren 50 mg 1 × 3 på misstanke kolelitiasis/kolecystit. Hon åt och drack mycket litet följande dagar på grund av smärtan, och enstaka kräkningar förekom. Patienten tog sina tabletter och kom åter till vårdcentralen efter fyra dagar. Suppositorium Voltaren 100 mg ordinerades då, som hon tog under dagen. Hon förlorade medvetandet på toaletten under kvällen.

Patienten inkom med ambulans till akutmottagningen ca kl 20.15. Hon var då medvetandesänkt och hyperventilerade. Inga tidigare journaluppgifter fanns tillgängliga på sjukhuset. Av tidsangivelser i datajournalen framgår att arteriella blodgaser togs kl 20.20; mottagande sjuksköterska har skrivit in sin inkomstanteckning kl 20.26. Svar på blodgaser kom kl 20.30 och visade metabol acidosis med basöverskott (base excess) -30 mmol/l, pH 6,91 och pO<sub>2</sub> >40 kPa. »Alla« övriga akutprov hade tagits, men svar förelåg inte. Kl 20.40 antecknade jourläkaren i

journalen att arbetsdiagnosen var laktatacidos beroende på njurfunktionsnedsättning och ackumulation av metformin; detta alltså innan övriga prov anlänt – ett bra exempel på god intuition i akutrummet. Patienten transporterades till IVA för fortsatt behandling.

**Vårdtid på IVA.** Akutprov på IVA visade P-kreatinin 961 µmol/l och laktat 9,0 mmol/l. Diagnosen laktatacidos var därmed konfirmerad, och behandling med kontinuerlig dialys (CVVHDF) med PRISMA-utrustning påbörjades. Tillståndet förbättrades, men två dygn senare fick patienten peritonit och sepsis. Hon opererades akut, varvid man fann en perforerad kolecystit. Hon förbättrades gradvis och kunde lämna IVA efter sex dagar.

**Fortsatt förlopp.** Patienten flyttades över till njurmedicinsk vårdavdelning och fick behandling med insulin NovoMix 30 två gånger dagligen. Alla laboratorievärden normaliserades, och patienten kunde skrivas ut från sjukhuset efter totalt två veckors vårdtid. Vid uppföljande besök på endokrinklinikens mottagning efter två månader 2004 var P-kreatinin 73 µmol/l, U-albumin 8 µg/min och HbA<sub>1c</sub> 6,1 procent. Patient mådde bra och mindes inte mycket av vårdtillfället.

Diagnosen konstaterades vara laktatacidos, sannolikt orsakad av ackumulation av metformin, som berodde på nedsatt njurfunktion, i sin tur orsakad av dehydrering och NSAID-behandling. NSAID påverkar njurfunktionen mer eller mindre hos alla individer och kan också ge upphov till toxisk nefrit.

## Fall 2

Patienten är en kvinna, född 1930, som sedan början av 1990-talet haft diabetes typ 2. BMI var över 40. Hon behandlades med tablett Metformin 500 mg 2 + 1 + 2 och hade opererats 22 månader före det aktuella vårdtillfället för rektalcancer. I efterförloppet gjordes anastomosoperation och kolonreservoar. Patienten ingick i en studie och randomiserades till icke-avlastande ileostomi. Postoperativt gavs cytostatika. Under vårdtiden på kirurgiska kliniken blev hon ordinerad insulin NovoMix 30 × 2. Behandlingen med Metformin 500 mg 2 + 1 + 2 behölls.

P-kreatinin var då 81 µmol/l, och ytterligare mätning gjordes inte på kirurgiska kliniken. Vid återbesök på kirurgmottagningen ca 12 månader före den aktuella inläggningen noterades inga tecken till recidiv av cancersjukdomen, och kontrollerna på kliniken avslutades. Senaste P-kreatinin taget via vårdcentral 11 månader före ankomsten var 84 µmol/l och HbA<sub>1c</sub> 5,9 procent.

**Aktuellt sjukdomsförlopp.** Patienten insjuknade med diarré, fler än sex vattentunna tarmtömningar dagligen. Maken hade

## SAMMANFATTAT

**Patienter med diabetes typ 2** bör informeras om att kräkningar, diarré och andra former av intorkning kan ge nedsatt njurfunktion och att behandling med metformin då skall upphöra.

**Mediciner kan påverka** njurfunktionen. NSAID ger funktionell påverkan och kan ge toxisk nefrit. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare kan ge akut njursvikt,

särskilt vid odiagnostiserad njurartärstenos.

**Intravenös kontrastströmtgen** kan ge akut njurpåverkan. Metformin sätts ut i samband med undersökningen och återinsätts inte förrän P-kreatinin kontrollerats, tidigast efter 48 timmar.

**Njurfunktionen** hos den äldre patienten som behandlas med metformin skall undersökas.

liknande men inte så svår diarré. Patienten fortsatte att ta sina mediciner och sitt insulin och hade också tagit Alvedon på grund av ryggsmärta. Efter omkring fem dygn med diarré hittades hon av maken okontaktbar i sängen en morgon. Vid ankomst till akutmottagningen kl 11.18 var patienten okontaktbar och hade omätbart blodtryck. Akuta prov visade acidosis med basöverskott  $-28$  mmol/l och pH 6,71. P-kreatinin var 698  $\mu$ mol/l, P-glukos 6,8 mmol/l och P-paracetamol 566 mmol/l. Datortomografi skulle var utan anmärkning.

Patienten kom till IVA kl 13.50. Prov visade då pH 6,64 och P-laktat 9,5 mmol/l. Diagnosen laktatacidosis var därmed sannolikt, och behandling med dialys påbörjades. Cirkulationssvikt tillstötte dock, och patienten avled kl 17.00.

Diagnosen var laktatacidosis, sannolikt orsakad av ackumulering av metformin. Denna kan i sin tur förklaras av nedsatt njurfunktion orsakad av dehydrering beroende på gastroenterit. Ileostomin kan ha spelat en viss roll för dehydreringen.

### Fall 3

Patienten är en kvinna, född 1955, som haft schizofreni i många år och som bor på gruppboende. Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) beroende på rökning har diagnostiserats, och patienten tablettbehandlas för diabetes mellitus typ 2 sedan mitten av 1990-talet. Hon behandlas med insulin NovoMix 30  $\times$  2 sedan 2004, tidigare insatt behandling med Metformin 500 mg  $\times$  3 fortsattes. Patienten har sökt 75 gånger på akutmottagning under 2004 och 2005, oftast för bröstsmärtor men också för intoxikationer, andningsbesvär och yrsel.

**Aktuellt sjukdomsförlopp.** Patienten kom till akuten kl 01.52 och uppgav att hon tagit «ett antal» tabletter Metformin i syfte att skada sig själv. Hon var i stort sett opåverkad. Magsköljning utfördes inte, eftersom patienten hade kräcks flera gånger, men hon lades in på akutvårdsavdelning. P-glukos var kl 03.00 12,1 mmol/l, kl 05.00 6,5 mmol/l och senare samma dag 10,1 mmol/l. P-kreatinin var 91  $\mu$ mol/l.

Under dagen blev patienten somnolent. Kl 20.00 togs blodgaser, och acidosis med pH 7,28 och basöverskott  $-13$  mmol/l konstaterades. P-laktat kl 20.20, dvs mindre än ett dygn efter ankomsten, visade sig vara 10,5 mmol/l. Diagnosen laktatacidosis ställdes, och IVA-jouren kontaktades. Man beslutade att fortsätta att vårda patienten under övervakning på akutvårdsavdelningen. Kl 22.50 var laktatnivån 7,3 mmol/l och kl 05.00 påföljande dag 1,5 mmol/l. På morgonen 36 timmar efter ankomsten var patienten kliniskt och laboriemässigt återställd och kunde flyttas över till psykiatrisk vårdavdelning.

Diagnosen konstaterades vara laktatacidosis orsakad av avskiltig överdosering av metformin.

### Fall 4

Patienten är en kvinna, född 1929, med mångårig behandling för hypertoni. Sedan ett tiotal år har hon diabetes typ 2, och den aktuella behandlingen är tablett Metformin 500 mg  $2 + 2 + 2$ . Patienten har vänstersidig hemipares efter en stroke i maj 2005, därefter har hon varit bosatt på vårdhem. Några veckor före det aktuella insjuknandet insattes tablett Linatil (enalapril) 2,5 mg. P-kreatinin en månad före ankomsten var 70  $\mu$ mol/l.

**Aktuellt sjukdomsförlopp.** Patienten drabbades av tilltagande andfåddhet dagen före ankomsten. Hon uppfattades ha lungödem och fick under kvällen injektion med teofyllamin och Impugan. Andfåddheten tilltog, och patienten kom till akutmottagningen kl 01.40. Hon var då trött men vaken. Obstruktivitet med sonora ronki över båda lungfälten och takypné konstaterades. Akuta blodgaser visade pH 6,73 och P-kreatinin 583

$\mu$ mol/l. Patienten togs direkt till IVA. P-laktat var 16,0 mmol/l och pH 6,68. Patienten sövdes och lades i respirator.

Traditionell intermitterent hemodialys påbörjades, eftersom båda PRISMA-apparaterna var upptagna. Trots intensiva åtgärder gick acidosen endast långsamt i regress, och cirkulationssvikt tillstötte. Patienten avled kl 17.58 samma dag.

Diagnosen var laktatacidosis, sannolikt på grund av ackumulering av metformin, i sin tur sannolikt beroende på akut njursvikt. Orsakerna till njursvikten kan vara flera, men det finns ett tidssamband med insättningen av ACE-hämmare. Det är också tänkbart att dosen metformin, 1 g  $\times$  3, varit för hög i förhållande till kroppsvikt och njurfunktion. Njurfunktionen kan ha varit nedsatt trots att P-kreatinin var normalt. Dehydrering på grund av nedsatt allmäntillstånd är också möjlig, men vi har inga belegg för detta. En odiagnostiserad njurartärstenos skulle kunna orsaka snabbt insättande njursvikt vid insättning av ACE-hämmare.

### Metformin – vedertagen behandling vid diabetes typ 2

Metformin är idag förstahandsbehandling vid diabetes typ 2 i Sverige och övriga världen. Behandlingen har mycket få allvarliga biverkningar, men en sådan är laktatacidosis. Laktatacidosis efter undersökning med intravenös röntgenkontrast uppmärksammades tidigt i Sverige, och många har genom åren felaktigt antagit att metformin i sig är njurskadande, ensamt eller i kombination med röntgenkontrastmedel. Många patienter har nekats viktiga röntgenundersökningar för att de tagit sin tablett metformin samma dag som undersökningen.

Problemet har tagits upp och på ett utmärkt sätt klargjorts i tidigare artiklar i Läkartidningen [2, 3]. Det är kontrastmedlet som kan vara njurskadande och som kan ge upphov till ackumulering av metformin och i värsta fall laktatacidosis.

Laktatacidosis är sällsynt, och i en Cochrane-analys, publicerad 2006, av ett stort antal läkemedelsstudier kunde man inte finna någon ökad frekvens av laktatacidosis vid metforminbehandling [4], dock får man anta att studiepopulationerna var förhållandesvis unga och friska och att alla patienter med njurpåverkan noggrant sällats ut.

I en debattartikel i Diabetologia [5] argumenterar Holstein och Stumvoll för att metformin kan och bör användas även vid glomerulär filtration (GFR) ner mot 40 ml/min, då de inte funnit några hållpunkter i litteraturen för att laktatacidosis förekommer i ökad frekvens vid måttligt nedsatt njurfunktion. De hänvisar också till att patienter med laktatacidosis oftast är äldre och multipelt sjuka; vävnadshypoxi anges som en långt viktigare faktor för uppkomst av laktatstegring än metformin.

Det är lätt att hålla med delar av detta inledande resonemang, men då man tar steget fullt ut och säger att metformin inte har visats ha ett orsakssamband med laktatacidosis glömmar man den omfattande dokumentation som finns av intoxikationer som orsakat laktatacidosis hos i övrigt friska personer.

### Risker att ta hänsyn till

De ovan relaterade sjukhistorierna illustrerar vilka risker man som distriktsläkare eller internmedicinare måste ta hänsyn till i behandlingen av sina patienter med diabetes typ 2. Att kvinnan i Fall 3 fick laktatacidosis vid avsiktlig överdosering kan stödja antagandet att om plasmakoncentrationen av metformin når en viss nivå kan laktatacidosis ofta uppkomma. Fallet visar också att metformin sällan ger hypoglykemi vid överdosering.

Gemensamt för de övriga sjukhistorierna är att P-kreatinin sannolikt har varit normalt fram till dess att något har hänt. I Fall 1 har patienten fått kolecystit och inte kunnat äta och dricka, enligt maken har hon bara druckit någon deciliter per dag. Dehydrering tillsammans med behandling med ett

NSAID-preparat är en välkänd risksituation för uppkomst av akut njursvikt. Denna har i sin tur lett till ackumulation av metformin, vilket gett laktatacidos. I Fall 2 verkar det vara ganska klart att patienten fått en gastroenterit med kraftig dehydrering, åtföljande njursvikt och ackumulation av metformin. I båda dessa fall har patienterna också varit kvar länge i hemmet trots svåra symtom.

I det sista fallet, Fall 4, är historien något mer oklar. Det finns dock ett tidssamband med insättande av ACE-hämmare: dehydrering på grund av nedsatt allmäntillstånd kan ha förekommit och en tidigare odiagnostiserad njurartärstenos skulle också ha kunnat ge upphov till en akut njursvikt. Sannolikt har njurfunktionen även här blivit nedsatt och lett till ackumulation av metformin och laktatacidos. Njurfunktionen har hos de äldre patienterna ytterligare aggraverats av den uttalade acidosis som patienterna uppvisat, och omvänt kan deras uremi ha gett upphov till acidosis. Det är lätt att tänka sig en ond cirkel, där nedsatt njurfunktion med acidostendens och ökad bildning av laktat både från vävnadshypoxi och från förhöjd metforminkoncentration snurrar allt snabbare.

Metformin metaboliseras inte, är inte proteinbundet och elimineras nästan uteslutande via njurarna. Halveringstiden förlängs vid nedsatt njurfunktion och har visats korrelera med kreatininclearance [1]. Nedsatt njurfunktion vid sjukdom eller fysiologiskt vid ökande ålder leder därför till ackumulering av preparatet. I Sverige har etablerats en rutin – att sätta ut metformin vid ett kreatininvärde över 130  $\mu\text{mol/l}$  [3]. Eftersom lätt stegrade P-kreatinivärden korrelerar dåligt med GFR har andra mått och markörer börjat användas för att uppskatta njurfunktionen. Av speciellt intresse är formler för uppskattning av GFR, som baseras på mätning av cystatin C [6].

### Livshotande tillstånd som måste förhindras

Tiotusentals patienter med diabetes typ 2 behandlas idag med metformin. Ett mycket litet fåtal av dem kommer att drabbas av

laktatacidos, dock är detta ett livshotande tillstånd som måste förhindras.

Alla patienter som behandlas med metformin bör informeras om att behandlingen skall upphöra vid kräkningar och diarré. De bör också informeras om att vätskebrist kan försämra njurfunktionen och om att alltid söka läkare vid tillstånd som kan leda till dehydrering.

Alla som ordinerar behandling med metformin måste vara väl informerade om hur detta skall hanteras och också vara medvetna om hur övriga mediciner kan påverka njurfunktionen; NSAID-preparat är i detta sammanhang kända eller rättare sagt ökända.

### Värdefullt läkemedel men rätt dosering krävs

Metformin vid diabetes typ 2 är en mycket värdefull behandling, och snarast kan användningen ytterligare ökas, men det kan ligga en liten risk i att vi numera gärna ordinerar den högsta rekommenderade dosen – 3 g per dygn – till allt fler och allt äldre patienter. Det finns sannolikt en betydande säkerhetsmarginal vid måttlig, stabil njurfunktionsnedsättning, och det finns inga fall av laktatacidos beskrivna vid dessa tillstånd.

Problemet uppkommer när komplikationer tillstöter, som i fallbeskrivningarna ovan. Det är rimligt att anta att det går fortare att hamna i total njursvikt om njurfunktionen redan från början är nedsatt.

Vår uppfattning är också att en metod för att mäta metformin i plasma skulle göra behandlingen säkrare och underlätta rätt dosering. Just nu pågår ett arbete vid kliniskt kemiska laboratoriet i Lund för att ta fram en lämplig metod. Vi ser fram emot detta och hoppas att våra fallbeskrivningar kan bidra till fortsatt goda behandlingsrutiner vid behandling med metformin till patienter med diabetes typ 2.

### ■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

#### REFERENSER

1. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30(5):359-71.
2. Berne C, Hietala SO. Laktatacidos fruktad biverkning av metforminbehandling. *Läkartidningen* 1999; 96:5598-9.
3. Hietala SO, Nyman U, Westberg G, Berne C. Metformin och intravasikulära röntgenkontrastmedel. *Läkartidningen* 2001;98:1935-6.
4. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002967. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub2
5. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health – is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454-9.
6. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005; 51(8):1420-31.

Det finns fler än 29 000 artiklar i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du arkivet via [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)

Utmanande saklig **Läkartidningen**