

Melkesyreacidose som bivirkning av metformin

Metformin brukes i økende grad ved type 2-diabetes. Midlet kan i meget sjeldne tilfeller gi melkesyreacidose, en tilstand med høy dødelighet. Det er oftest kombinasjonen av alvorlig hypoksi og nedsatt nyrefunksjon som utløser melkesyreacidose ved metforminbruk. Det er sannsynlig at kontraindikasjonene for metformin i Norge er for strenge, gitt den gunstige virkning av metformin ved type 2-diabetes.

Interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Kristian F. Hanssen

k.f.hanssen@ioks.uio.no
Endokrinologisk avdeling
Aker universitetssykehus
0514 Oslo

Metformin har vært registrert i Norge i mange år, men hadde relativt liten anvendelse før UKPDS-studien (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ble publisert i 1998 (1). Denne studien viste at metformin reduserte antall hjerte- og karhendelser signifikant mer enn andre blodglukosesenkende medikamenter (sulfonylurea og insulin) ved type 2-diabetes og overvekt (1). Bruken av metformin har derfor økt mye de siste år.

Den samlede bruk av et legemiddel måles ofte i definerte døgndose (DDD), det vil si antatt gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne. For metformin er dette 2 000 mg per døgn. Bruken av metformin har i Norge økt fra 1,3 DDD per 1 000 innbyggere per døgn i 1997 til 6,2 DDD per 1 000 innbyggere per døgn i 2002, altså nesten en femdobling i løpet av fire år (2).

Den viktigste mekanismen for den blodglukosesenkende virkning av metformin er hemming av leverens glukoseproduksjon. Det skjer ved å motvirke glukoneogenesen, sannsynligvis via aktivering av AMP-aktivert proteinkinase (3). Bivirkninger, først og fremst kvalme, magesmerter og diaré, kan redusere bruken av metformin, noe som kan

forhindre doseøkning eller føre til at behandlingen må avbrytes. Langsom doseøkning og inntak av tablettene til måltidene kan minske slike plager. Metformin kan også gi redusert absorpsjon av vitamin B₁₂, men dette synes å ha liten klinisk betydning.

Et liknende preparat, fenformin, ble markedsført i Norge som blodglukosesenkende medikament allerede fra 1960-årene. Det ble avregistrert i Norge, som ett av de første land, i 1977. Bakgrunnen var flere tilfeller av dødsfall pga. melkesyreacidose.

Melkesyreacidose er en meget sjelden bivirkning av metformin, den inntraff oftere ved bruk av fenformin. Nesten alle tilfeller av metforminassosiert melkesyreacidose har skjedd hos pasienter som også kunne ha fått melkesyreacidose på grunn av hypoksi (sepsis, nyresvikt, hjertesvikt, hjerteinfarkt, respirasjonssvikt). Den forverres hvis pasienten akkumulerer metformin pga. nyresvikt. Melkesyreacidose er en livstruende tilstand, karakterisert av lav pH (< 7,35) og økt melkesyrenivå (> 5,0 mmol/l).

Melkesyreacidose forekommer også hos pasienter med type 2-diabetes som ikke bruker metformin. I en studie der man undersøkte forekomsten av melkesyreacidose hos pasienter med type 2-diabetes før introduksjonen av metformin i USA i 1995, fant man en forekomst på 9,7 tilfeller av melkesyreacidose per 100 000 personår med type 2-diabetes (4). I 14-årsperioden 1977–91 ble det i Sverige rapportert 16 tilfeller av metforminassosiert melkesyreacidose; insidensen falt fra 0,15 tilfeller per 1 000 pasienter i 1977–81 til 0,024 tilfeller per 1 000 pasienter i årene 1987–91.

Mekanisme

Det er få studier av metformin, men mange studier av hvordan fenformin kan medvirke til melkesyreacidose. Fenformin kan gi økning av laktatproduksjonen hos mennesker med og uten diabetes. Dette skyldes interferens med cellulær aerob metabolisme, økt anaerob metabolisme og minskning av leverens glukoneogenese fra laktat. Fenformin minsker også nyreutskillingen av et syreoverskudd. Dette kan forverre metabolsk acidose. Metformin utskilles bare via nyrene. Ved nedsatt nyrefunksjon vil opphopning av metformin kunne føre til melkesyreacidose. Selv om metforminoppbygning er viktig, forutsier det ikke det kliniske forløpet. Det er oftest en tilgrunnliggende hypoksisk faktor som er avgjørende for det kliniske forløp, mer enn en akkumulering av metformin.

Alder i seg selv har aldri vist seg å være en risikofaktor for metforminassosiert melkesyreacidose, selv om nyrefunksjonen avtar med alderen. Det er hos pasienter med type 2-diabetes ikke påvist noen sammenheng mellom alder og postprandialt laktatnivå (5).

Ramme 1 angir kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler for bruk av metformin, modifisert etter Statens legemiddelverk (6, 7). Dette er slik vi som ansvarlige leger bør handle i dag. Det er likevel i de siste årene kommet studier som reiser to spørsmål:

- Er virkelig forekomsten av melkesyreacidose høyere hos pasienter med type 2-diabetes som bruker metformin enn hos dem som ikke gjør det?
- Er metforminbehandling farlig ved moderat nedsatt nyrefunksjon?

Melkesyreacidose var like hyppig før metformin ble introdusert i USA som etterpå (4). Svakheten ved denne typen studier er registreringen, som gjør at resultatene må ses på som noe usikre.

I en ny studie undersøkte man hvordan det gikk med pasienter med type 2-diabetes som fortsatte med metformin selv om de hadde serum-kreatininverdier på 130–220 µmol/l og albuminuri (altså vanligvis absolutte kontraindikasjoner) (8). Studien omfattet 393 pasienter, hvorav 266 også hadde koronar hjertesykdom, 94 hjertesvikt og 91 kronisk obstruktiv lungesykdom. Pasientene ble randomisert til enten å slutte med metformin eller til å fortsette med midlet i fire år. Det var ingen tilfeller av melkesyreacidose i noen av gruppene, og melkesyrekonentrasjonen i serum var lik i begge grupper. Forfatterne konkluderte med at personer som behandles med metformin, kan fortsette

Hovedbudskap

- Metforminassosiert melkesyreacidose er meget sjeldent
- Kontraindikasjonene for bruk av metformin er sannsynligvis for strenge
- Metformin kan brukes ved lett nedsatt nyrefunksjon (serum-kreatinin < 150 µmol/l)
- Metformin kan brukes hos person på opptil 80 år hvis det ikke er kontraindikasjoner

! Ramme 1

Kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler for bruk av metformin. Modifisert etter Legemiddelverkets preparatomtale (6)

Kontraindikasjoner

- Diabetisk ketoacidose. Diabetisk prekoma
- Nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon (for eksempel serum-kreatininnivå > 135 µmol/l hos menn og > 110 µmol/l hos kvinner)
- Akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, slik som dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk eller intravaskulær administrasjon av jodholdige kontrastmidler
- Akutt eller kronisk lidelse som kan medføre vevshypoksi, slik som hjerte- eller respirasjonsvikt, nylig myokardinfarkt eller sjokk
- Nedsatt leverfunksjon, akutt alkoholforgiftning eller alkoholisme
- Amming

Advarsler og forsiktighetsregler

Laktacidose er en sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, som kan forekomme på grunn av akkumulasjon av metformin. Tilfeller av laktacidose hos pasienter som behandles med metformin, er primært rapportert hos diabetespasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon. Risikoen for laktacidose kan og bør reduseres ved også å vurdere andre risikofaktorer forbundet med dette, som for eksempel dårlig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, overdrevet alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og tilstander forbundet med hypoksi

Nyrefunksjon

Da metformin utskilles gjennom nyrene, bør serum-kreatininnivået bestemmes før behandlingen startes opp og deretter regelmessig, minst én gang i året hos pasienter med normal nyrefunksjon og minst 2–4 ganger i året hos pasienter med serum-kreatininnivåer i øvre grense av normalområdet og hos eldre pasienter. Nedsatt nyrefunksjon forekommer ofte og asymptomatisk hos eldre pasienter. Særsilt forsiktighet bør utvises i situasjoner hvor nyrefunksjonen kan nedsettes, for eksempel ved oppstart av antihypertensiv behandling eller behandling med diuretika og under oppstart av behandling med et ikke-steroid antiinflammatorisk middel (NSAID)

Administrasjon av jodholdig kontrastmiddel

Da intravaskulær administrasjon av jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøkelser kan føre til nyresvikt, bør metformin seponeres før eller ved tidspunktet for undersøkelsen. Serum-kreatinin bør måles før undersøkelsen, og dersom verdien er forhøyet (>130 µmol/l), bør metformin seponeres i 48 timer før undersøkelsen. Ved øyeblikkelig hjelp må alternative undersøkelser vurderes. Behandling med metformin må ikke startes opp igjen før 48 timer etter undersøkelsen, og først etter at serum-kreatininnivået er målt og nyrefunksjonen er funnet normal. Det er nylig foreslått nye retningslinjer om dette (7)

Operasjon

Metformin bør seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med totalbedøvelse, og bør vanligvis ikke startes opp igjen før 48 timer etter inngrepet

behandlingen selv om de har moderat nedsatt nyrefunksjon.

I en nylig publisert lederkommentar i *BMJ* fremheves det at det ikke er vist noen sikker årsakssammenheng mellom bruk av metformin og melkesyreacidose (9). Forfatterne foreslår å slutte med metformin hvis serum-kreatininverdien er over 150 µmol/l. Etter min vurdering er dagens kontraindikasjoner mot metformin for strenge. Særlig ser det ut til at man kan bruke metformin ved lett nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter over 80 år bør man følge nyrefunksjonen nøye. Flere pasienter med type 2-diabetes kan bruke metformin enn det antall som bruker midlet i dag.

Litteratur

1. UKPDS Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1998; 352: 854–65.
2. Rønning M, red. Legemiddelforbruket i Norge 1998–2002. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2003.
3. Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest* 2001; 1105–7.
4. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1659–63.
5. Chan NN, Brain HPS, Feher MD. Metformin-associated lactic acidosis: a rare or a very rare clinical entity? *Diab Med* 1999; 16, 273–81.
6. Statens legemiddelverk. www.legemiddelverket.no (25.3.2003).
7. Klow NE, Draganov B, Os I. Metformin og røntgenkontrastmidler – økt risiko for melkesyreacidose? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1829.
8. Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 428–33.
9. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. *BMJ* 2003; 32: 4–5.