

Metformin bør ikke brukes av pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Forekomsten av type 2-diabetes øker. Pasienter med type 2-diabetes har ofte hypertensjon. Samtidig bruk av metformin og blodtrykksmedisiner som hemmer renin-angiotensin-systemet er vanlig hos denne pasientgruppen. Denne gruppen blodtrykksmedisiner kan gjøre pasientene utsatt for nyresvikt under spesielle omstendigheter. Pasientene har dermed økt risiko for å utvikle metforminassosiert laktacidose som er sjeldent, men livstruende og krever rask behandling med hemodialyse. Ved forskrivning av ACE-hemmere og angiotensinreseptorblokkere i kombinasjon med metformin bør pasientene gis råd angående reduksjon av dosen eller seponering av medikamentene ved interkurrent sykdom. Bevisstheten om laktacidose som komplikasjon til metforminbehandling er viktig. Rask diagnose og behandling er avgjørende.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen | Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Forekomsten av type 2-diabetes øker verden over. Metformin brukes i økende grad i Norge (fig 1) også hos pasienter som har både type 2-diabetes og høyt blodtrykk (1). Samtidig bruk av blodtrykksmedisiner som hemmer renin-angiotensin-systemet og metformin er blitt vanlig hos denne pasientgruppen. Det er sannsynligvis en av årsakene til at vi i løpet av de siste par år har sett flere alvorlige tilfeller med laktacidose hos pasienter som bruker metformin. Dette har vi sett hos spesielt disponerte pasienter (ramme 1) ved interkurrent sykdom som førte til dehydrering og hypovolemi. Ved hypovolemi, faller trykket i glomerulus. Det skal føre til vasokonstriksjon i den efferente arteriolen slik at glomerulær filtrasjon opprettholdes. ACE-hemmere og angiotensinreseptorblokkere hemmer denne vasokonstriksjonen og kan på den måten føre til nedsatt nyrefunksjon ved hypovolemi (2). Metformin og laktacidose er tidligere omtalt i Tidsskriftet (3, 4). I den ene av artiklene er risikoen for denne potensielt livstruende komplikasjonen tonet ned (3), og forfatteren konkluderer med at det er for strenge kontraindikasjoner mot metformin, bl.a. at grensen for serum-kreatininkonsentrasjon var satt for lavt. Dette gjenspeiles i NSAMs handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis hvor det anbefales at metformin brukes med forsiktighet ved nyre- eller leveraffeksjon, uten nærmere presisering.

Anbefalinger og retningslinjer

Det finnes anbefalinger/retningslinjer om forsiktig bruk av metformin hos pasienter

med redusert nyrefunksjon og hos spesielt disponerte pasientgrupper (ramme 1) (5). Det viser seg imidlertid at de anbefalingene ofte ikke blir etterlevd (6). Erfaringen vi har hatt den siste tiden har overbevist oss om viktigheten av at retningslinjene blir fulgt. Markedsinnhaver skriver i Felleskatalogen at serum-kreatinin > 135 µmol/l hos menn og > 110 µmol/l hos kvinner er å oppfatte som en kontraindikasjon mot bruk av metformin. Hos en mann på 70 år tilsvarer s-kreatinin 135 µmol/l, glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) 46 ml/min, og s-kreatinin 110 µmol/l hos en kvinne på 70 år tilsvarer GFR 40 ml/min, det vil si kronisk nyresykdom stadium 3, det er GFR 30–60 ml/min (7). De anbefalingene synes vi bør følges hos alle pasienter og ikke kun i forbindelse med røntgenundersøkelser som krever intravenøs kontrast slik vi tidligere har gjort rede for (8).

De som særlig er disponert for akutt nyresvikt ved dehydrering eller kontrastbruk, er pasienter med diabetes, allerede nedsatt nyrefunksjon, hypertensjon, hjertesvikt, generell aterosklerose, og selvsagt alle eldre. I disse gruppene er den glomerulære filtrasjon i større grad avhengig av angiotensin II og prostaglandiner. Effekten av prostaglandiner på den glomerulære filtrasjonen har medført en bekymringsmelding om behandling med kombinasjonen metformin og ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter (9).

Metforminassosiert laktacidose

Vi har rapportert fem tilfeller av livstruende metforminassosiert laktacidose hos pasienter med type 2-diabetes og hypertensjon som ble

behandlet med ACE-hemmere eller angiotensinreseptorblokkere (2). Alle hadde normal nyrefunksjon i utgangspunktet, men utviklet akutt nyresvikt i forbindelse med interkurrent sykdom som resulterte i hypovolemi og dehydrering (2). Vi tror at samtidig bruk av ACE-hemmere og/eller angiotensinreseptorblokkere bidro til forverring av nyrefunksjonen hos disse pasientene på grunn av den nevnte mekanismen for angiotensin II på glomerulær filtrasjon. Alle pasientene var kritisk dårlige med pH 6,60–6,94 ved innleggelse, og de var hemodynamisk ustabile med behov for inotropisk støtte og respiratorbehandling. Sykdomsforløpet var dramatisk med rask forverring hos alle pasientene. Først etter hemodialyse med rask fjerning av laktat og metformin bedret tilstanden seg. Alle overlevde og fikk etter hvert normal nyrefunksjon. En fikk hjerneorganisk skade som medførte blindhet, ellers var det ingen sekveler etter det alvorlige sykdomsbildet (2).

Vi tror det er sannsynlig at det er en underreportering av metforminassosiert laktacidose fordi pasientene enten dør før man får stilt diagnosen, eller at diagnosen ikke er erkjent når de overlever, da laktatnivået for eksempel ikke er blitt målt, og metforminkonsentrasjonen er ukjent. Det kan også tenkes at metforminassosiert laktacidose ikke blir rapportert fordi tilstanden ofte bare er en del av et komplisert sykdomsbilde. Hyppigheten av metforminassosiert laktacidose anslås til å være 30/100 000 pasientår (10), mens andre betviler at metforminassosiert laktacidose er et problem (3, 11).

Hovedbudskap

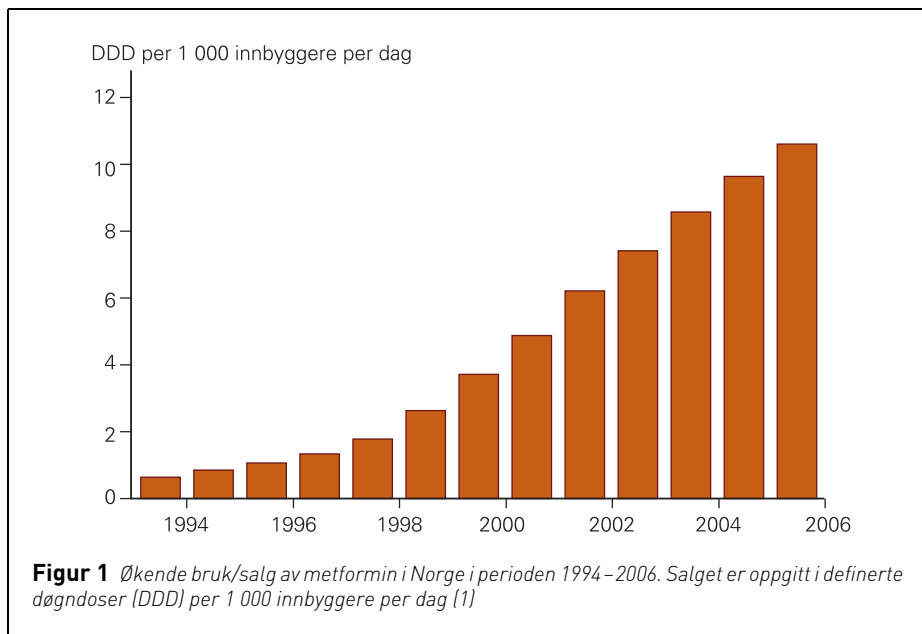
- Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør ikke behandles med metformin
- Metforminassosiert laktacidose er sjeldent, men livstruende
- Hemodialyse er alltid nødvendig for å fjerne laktat og metformin
- Informasjon må gis til pasienter om riktig bruk av medikamentet ved interkurrent sykdom og røntgenundersøkelser som krever bruk av kontrast
- Det er særlig viktig å gi informasjonen til pasienter som bruker ACE-hemmere eller angiotensinreseptorblokkere for hypertensjon, proteinuri eller hjertesvikt

Laktacidose og hemodialyse

Laktacidose forårsaket av metformin er en meget alvorlig tilstand som krever umiddelbar behandling med hemodialyse. Diagnosen bør vurderes hos pasienter som behandles med metformin og som får interkurrent sykdom som kan medføre akutt nyresvikt og samtidig laktacidose. Differensialdiagnoser er selvsagt laktacidose av en annen årsak, som for eksempel hypoperfusjon. Diagnosen kan sannsynliggjøres dersom metforminkonsentrasjonen måles, en analyse som blant annet er tilgjengelig ved Klinisk kjemisk avdeling ved Ullevål universitetssykehus. Behandling av laktacidose må uansett startes på mistanke. Det er svært viktig for overlevelse og for å hindre komplikasjoner at behandlingen igangsettes raskt, først med heving av pH-nivået med bikarbonat. Men det er viktig å vite at bikarbonat alene ikke er tilstrekkelig og i noen tilfeller kan forverre situasjonen pga. intracellulær acidose. I tillegg bør man være forsiktig med å gi intravenøs væske hos anuriske pasienter. Hemodialyse må derfor etableres raskt. Da metformin har et stort distribusjonsvolum, er langvarig eller repeterte dialysebehandlinger ofte nødvendige. Det er størst erfaring med intermitterende hemodialyse, som effektivt fjerner metformin og bedrer acidosen. Det er rapportert kasuistisk om behandling med kontinuerlig venovenøs hemodiafiltrasjon, men clearance av metformin er noe dårligere.

Økt fare for nyresvikt

Pasienter med type 2-diabetes har ofte høyt blodtrykk. Medisiner som hemmer renin-angiotensin-systemet har nyrebeskyttende ef-



Figur 1 Økende bruk/salg av metformin i Norge i perioden 1994–2006. Salget er oppgitt i definerte døgndoser (DDD) per 1 000 innbyggere per dag (1)

fekt, spesielt hos pasienter med mikroalbuminuri og nefropati og anbefales derfor som førstevalg ved blodtrycksbehandling hos denne pasientgruppen. Vi er selvsagt helt enig i denne anbefalingen. Samtidig er det viktig å huske på at denne gruppen medisiner kan utsette pasientene for utvikling av nyresvikt under spesielle omstendigheter.

Ved forskrivning av ACE-hemmere og angiotensinreseptorblokkere i kombinasjon med metformin bør pasientene informeres godt og gis generelle råd angående reduksjon av dosen eller seponering av medikamentene ved interkurrent sykdom med dehydrering. Bevisstheten om laktacidose som komplikasjon til behandling med metformin er derfor viktig, og rask diagnose og riktig behandling er avgjørende for pasienten.

Helga Gudmundsdottir

helga.gudmundsdottir@ulleval.no
Nyremedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Odd Brørs

Klinisk kjemisk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Ingrid Os

Nyremedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
og
Fakultetsdivisjon
Universitetet i Oslo

Litteratur

1. Legemiddelforbruket i Norge. www.legemiddelforbruk.no (30.5.2007).
2. Gudmundsdottir H, Aksnes H, Heldal K, Krogh A, Froyshov S, Rudberg N et al. Metformin and anti-hypertensive therapy with drugs blocking the renin-angiotensin system, a cause of concern? Clin Nephrol 2006; 66(5): 380–385.
3. Hanssen KF. Melkesyreacidose som bivirkning av metformin. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123(18): 2583–2584.
4. Lovas K, Fadnes DJ, Dale A. Metformin-assosiert laktacidose – pasienteksempel og litteraturgjennomgang. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120(13): 1539–1541.

5. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007; 747. 2007.
6. Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, Swanson D, Rao RH. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. Arch Intern Med 2002; 162(4): 434–437.
7. Hartmann A, Holdaas H, Os I, Hunderi OH, Hallan S, Wideroe TE et al. Stadielinndeling og måling av nyrefunksjon ved kronisk nyresykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126(9): 1198–1200.
8. Klow NE, Draganov B, Os I. Metformin og røntgenkontrastmidler – økt risiko for laktacidose. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121(15): 1829.
9. Chan NN, Fauvel NJ, Feher MD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and metformin: a cause for concern? Lancet 1998; 352(9123): 201.
10. Prikis M, Mesler EL, Hood VL, Weise WJ. When a friend can become an enemy! Recognition and management of metformin-associated lactic acidosis. Kidney Int 2007; 72(9): 1157–1160.
11. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2003; 163(21): 2594–2602.

Manuskriptet ble mottatt 4.9. 2007 og godkjent 18.1. 2008. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.

Ramme 1

Faktaopplysninger

Medikamenter som kan forsterke risikoen for metformin-assosiert laktacidose

- ACE-hemmere
- Angiotensinreseptorblokkere
- Prostaglandinhemmere

Økt risiko for akutt nyresvikt forårsaket av dehydrering og hypovolemi

- Kronisk nyresvikt
- Høy alder
- Hjertesvikt
- Diabetes
- Hypertensjon
- Generell aterosklerose

Alvorlig laktacidose

- Lav pH
- S-laktat > 5 mmol/l
- Ustabil hemodynamikk med behov for pressorstøtte
- Ofte behov for ventilasjonstøtte
- Bikarbonat alene kan forverre den kliniske tilstanden
- Hurtig start av hemodialyse (intermitterende eller kontinuerlig)