

# Schwere, Metformin-assoziierte Laktatazidose

Robert Schorn<sup>a</sup>, Thomas Ursprung<sup>b</sup>, Jörg Bleisch<sup>a</sup>


<sup>a</sup> Nephrologie und Dialysezentrum, Spital Zollikerberg, Zollikerberg

<sup>b</sup> Anästhesiologie und Intensivmedizin, Spital Zollikerberg, Zollikerberg

## Fallbeschreibung

Ein 66-jähriger Patient wurde mit seit einer Woche progredienter Verschlechterung des Allgemeinzustands, Gewichtsabnahme von 6 kg, Nausea, Diarrhoe und neu Bauchschmerzen aufgenommen. Aus der Anamnese waren eine Hypertonie, eine chronische mittelschwere Niereninsuffizienz (Kreatinin drei Wochen vorher 160 µmol/l) sowie ein mit Metformin therapierter Diabetes mellitus Typ 2 bekannt (letztes HbA<sub>1c</sub> 5,8%). Der 64 kg schwere Patient präsentierte sich hypovoläm, hypotensiv (Blutdruck 87/62 mm Hg, Puls 83/min), hypotherm (Temperatur 34,2 °C) und zu allen Qualitäten nicht orientiert. Er klagte über eine diffuse abdominale Druckdolenz ohne Peritonismus.


Das Aufnahmelabor ergab folgende relevanten resp. pathologischen Befunde: Hämoglobin 113 g/l, Hämatokrit 35%, Kreatinin 894 µmol/l, Harnstoff 43,2 mmol/l, Natrium 134 µmol/l, Kalium 5,3 mmol/l, Phosphat 4,0 mmol/l, Chlorid 88 mmol/l, LDH 295 U/l, CRP 1 mg/l, Albumin 43 g/l. In der arteriellen Blutgasanalyse betrug der pH <6,8, pO<sub>2</sub> (10 l O<sub>2</sub>-Maskenbeatmung) 18,1 kPa, pCO<sub>2</sub> 1,5 kPa, Laktat 7,3 mmol/l; Bikarbonat und base excess waren nicht messbar erniedrigt. Die Serum-Anionenlücke betrug 46 mmol/l. Der Metforminspiegel bei Eintritt lag bei 39 mg/l.

Konventionell-radiologisch zeigte sich pulmonal eine Umverteilung. Die native Computertomographie des Abdomens war nicht wegweisend. Wir stellten den Verdacht auf eine Metformin-assoziierte Laktatazidose (MALA) in Kombination mit einer sekundären Typ-A-Laktatazidose bei Hypovolämie und einem anurischen Nierenversagen. Aufgrund kardiozirkulatorischer und respiratorischer Insuffizienz erfolgten die Verlegung auf die Intensivstation mit Intubation, Einsatz von mehreren Katecholaminen in Höchstdosen, initialer Bikarbonatgabe sowie Einleitung einer Hämodialyse. Nach der ersten sechsstündigen Hämodialyse (HD) war die schwere metabolische Azidose regredient sowie die Kreislaufsituation deutlich stabilisiert. Insgesamt führten wir im Rahmen des Intensivaufenthalts fünf HD-Behandlungen durch (Abb. 1 )

Die Hypothermie wurde langsam aufgehoben, und am dritten Tag wurde der Patient extubiert. Nach 14 Tagen trat der Patient ohne Metforminmedikation in die ambulante Weiterbetreuung aus. Die Nierenfunktion verbesserte sich schrittweise auf ein aktuelles Serumkreatinin von 171 µmol/l, und der Diabetes ist unter Repaglinid-Monotherapie trotz einer sukzessiven Gewichtszunahme auf 81 kg gut kontrolliert.

## Diskussion

### Pharmakokinetik, Epidemiologie und Risikofaktoren

Nach oraler Applikation von Metformin ist die im oberen Gastrointestinaltrakt stattfindende Absorption nach sechs Stunden abgeschlossen, wobei sich diese Zeit bei Überdosierung verlängert. Die Bioverfügbarkeit beträgt dosisabhängig 40–60%. Die Plasmaeiweissbindung von Metformin ist vernachlässigbar. Wegen der Diffusion in Erythrozyten stellen diese ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen beträgt 63–276 l. Metformin wird unverändert renal ausgeschieden. Aufgrund einer zusätzlichen aktiven tubulären Sekretion beträgt die renale Clearance bei intakter Nierenfunktion >400 ml/min. Die Plasma-Eliminationszeit liegt bei 6,2 Stunden [1]. Bei mild bis moderat eingeschränkter Nierenfunktion wird die Substanz ausreichend gut renal eliminiert [2]. Bei den üblichen Dosierungen liegt der Metforminspiegel unter 1 µg/l [2]. Ab einer GFR von <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> empfehlen alle nationalen Fachgesellschaften einen Stopp der Metformin-Medikation. Die Empfehlungen für den Einsatz von Metformin bei einer Niereninsuffizienz Stadium 3 (CKD 3, GFR 30–59 ml/min) sind allerdings heterogen [2]. Das Schweizer Arzneimittelkompendium stuft eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR <60 ml/min als Kontraindikation ein. Tabelle 1  zeigt die aktuelle und in Bezug auf den Grad der Nierenfunktionseinschränkung abgestufte Empfehlung der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft [2].

Wegen des gehäufteten Auftretens einer MALA wurde Phenformin 1978 vom Markt genommen. Für das breit eingesetzte Metformin ist das Risiko 10- bis 20-fach niedriger [2]. Die Inzidenz einer MALA wird mit 3 bis 4,3 Fällen pro 100 000 Patientenjahre beziffert und ist im Vergleich zu anderen anti-hyperglykämischen Therapien bei fehlenden Risikofaktoren nicht erhöht [2, 3]. Nahezu alle Fälle sind bei Patienten mit Risikofaktoren resp. Kontraindikationen aufgetreten. Eine eingeschränkte Nierenfunktion, Lebererkrankungen, aktiver Alkoholmissbrauch, dekompensierte Herzinsuffizienz, hämodynamische Instabilität, Hypoxie und ein Zustand nach MALA gelten als Risikofaktoren [4, 5]. Die Mortalität ist mit bis zu 48% hoch, und die Prognose hängt wesentlich von Hypoxie-verursachenden Komorbiditäten ab [3–5].

### Pathophysiologie

Die zur MALA führende Pathogenese ist komplex [4]: Metformin akkumuliert im Gastrointestinaltrakt und führt dort zur gesteigerten Laktatproduktion, die wiederum

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

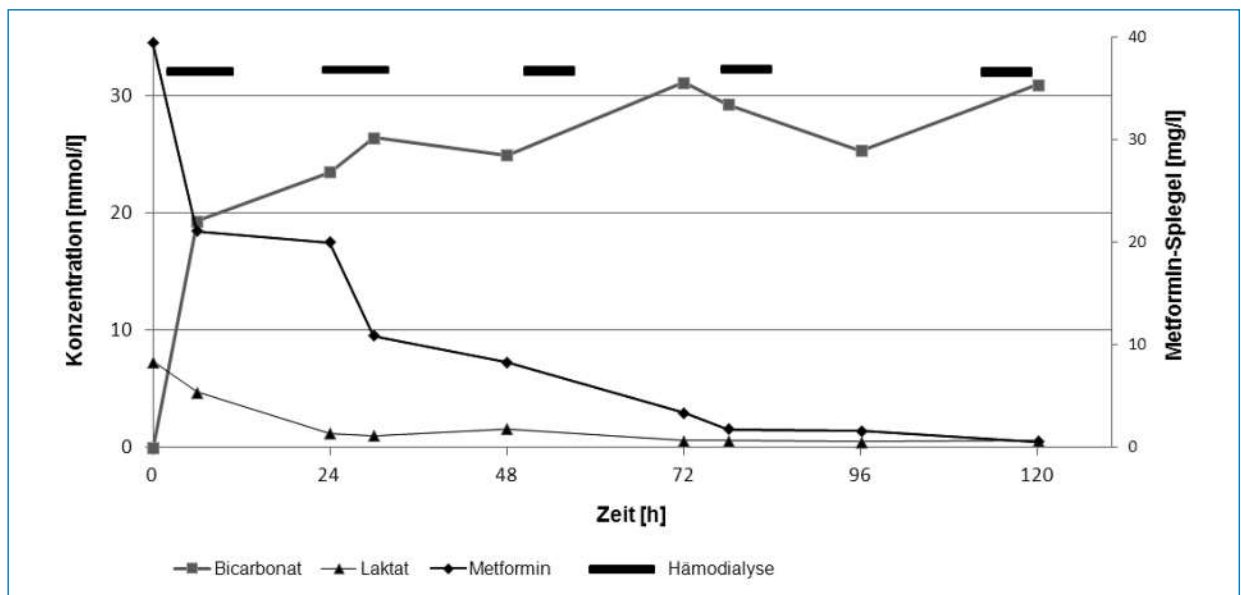


Abbildung 1

Zeitlicher Verlauf von Serum-Bicarbonat, Serum-Laktat sowie Metforminspiegel unter Therapie.

Tabelle 1

Aktuelle Empfehlung der US-amerikanischen Diabetes-Gesellschaft betreffend Metformineinsatz bei eingeschränkter Nierenfunktion basierend auf der geschätzten GFR (eGFR) [2].

eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Empfehlung
≥60	Keine renale Kontraindikation
45–59	Fortführen der Medikation unter regelmässiger Kontrolle der Nierenfunktion (alle 3–6 Monate)
30–44	Fortführen der Medikation nur vorsichtig mit einer reduzierten Dosis (z.B. 50% oder halbmaximale Dosis) und engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion (alle 3 Monate). Keine Neuverschreibung
<30	Stopp Metformin

über den erniedrigten portalen pH-Wert den hepatischen Laktatmetabolismus einschränkt. Hohe Metforminspiegel induzieren eine verminderte Glukoseverwertung, eine gesteigerte hepatische Laktatproduktion sowie eine gestörte periphere muskuläre Glukoseaufnahme mit sekundär gesteigertem, nicht-oxidativem Metabolismus. Zuletzt findet man bei Diabetes mellitus per se einen abnormen Laktatmetabolismus. Eine sekundäre Typ-A-Laktatazidose (verursacht durch eine kardiozirkulatorische Instabilität und Gewebehypoxie) trägt zur letztlich multifaktoriellen Ätiologie der Laktatazidose im klinischen Setting bei.

### Symptome

Klinisch präsentiert sich die MALA mit Abdominalschmerzen, Vomitus, Diarrhoe, Tachypnoe und Hypothermie. Kardiozirkulatorische Symptome umfassen Rhythmusstörungen, einen reduzierten kardialen Output und Hypotonie. Die neurologischen Symptome reichen von leichter Verwirrung bis zum Koma [2, 4].

### Diagnostik

Die Diagnose wird auf dem Boden des klinischen Verdachts, nach Analyse des Säure-Base-Status, der Nierenfunktion und des Serum-Laktat-Spiegels gestellt. In der Akutsituation stehen Metforminspiegel-Bestimmungen nicht zur Verfügung.

### Therapie

Therapeutisch sind die Sicherung der Oxygenierung und die Stabilisierung der kardiozirkulatorischen Situation vordergründig. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar. Ein trotz Volumengabe und Einsatz von Katecholaminen persistierender Schock deutet auf eine schwere MALA hin. Die Dekontamination mittels Aktivkohle ist aufgrund der verzögerten intestinalen Resorption auch Stunden nach der Einnahme noch indiziert. Der Einsatz von Bicarbonat kann überbrückend bei einem pH <7,1 eingesetzt werden, weist aber Nachteile auf (Linksshift der Hämoglobin-Dissoziationskurve, Salzbelastung, Verschlechterung der intrazellulären Azidose, vermehrte Kohlendioxid-Produktion, Reflexvasodilatation nach Bolusgabe) und führt bei einer schweren MALA alleine nicht zum Erfolg. Bei einer schweren metabolischen Azidose ist der Einsatz eines Nierenersatzverfahrens indiziert [4]. Neben der klassischen HD können auch kontinuierliche Nierenersatzverfahren zusätzlich zur Korrektur der Azidose eine Metforminelimination erzielen, wobei die HD eine bessere Clearance-Leistung in Bezug auf die Substanz und den Ausgleich der Säure-Base-Störung aufweist. Die begleitende Hypothermie ist neuroprotektiv und sollte nur langsam angehoben werden.

### Fazit

- Metformin bleibt bei nachgewiesener Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Gesamtmortalität weiterhin das Mittel der Wahl bei Patienten mit einem Diabetes Typ 2.

- Die Empfehlungen in Bezug auf den Einsatz von Metformin bei einer eingeschränkten Nierenfunktion CKD 3 sind heterogen.
- Die MALA ist eine seltene Komplikation einer Metforminmedikation und tritt fast ausschliesslich bei einer Risikokonstellation auf. Eingeschränkte Nierenfunktion, Lebererkrankungen, aktiver Alkoholmissbrauch, Herzinsuffizienz, hämodynamische Instabilität, Hypoxie und ein Zustand nach MALA sind entsprechende Risikofaktoren. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Fortführung einer Therapie mit Metformin regelmässig reevaluiert werden. In Situationen mit dem Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung (z.B. Diarrhoe, Kontrastmittelapplikation) empfiehlt es sich, Metformin bei Patienten mit einer GFR um 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> passager zu reduzieren bzw. zu pausieren.
- Mittels Hämodialyse oder kontinuierlicher Nierenersatzverfahren können die Azidose ausgeglichen und die Substanz entfernt werden.

**Korrespondenz:**

Dr. med. Robert Schorn  
Nephrologie und Dialysezentrum  
Spital Zollikerberg  
Trichtenhauserstrasse 20  
CH-8125 Zollikerberg  
[robert.schorn\[at\]spitalzollikerberg.ch](mailto:robert.schorn[at]spitalzollikerberg.ch)

**Literatur**

- 1 Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet 1996;30:359–71.
- 2 Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. Diabetes Care 2011;34:1431–7.
- 3 Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010;14(4):CD002967.
- 4 Spiller HA, Sawyer TS. Toxicology of oral antidiabetic medications. Am J Health Syst Pharm 2006;63:929–38.
- 5 Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health – is Metformin a case in point? Diabetologia 2005;48:2454–9.

## A quoi pensez-vous?

**Association?** Une femme de 56 ans se présente avec des signes d'un syndrome du tunnel carpien datant de 6 mois. Depuis 4 mois, elle a également des éruptions micronodulaires érythémateuses sur son avant-bras et le dos de sa main droite, avec engourdissement et fourmillement. Elle n'a pas d'animal domestique, ne fume pas, ne boit pas, n'a pas de jardin, pas fait de grand voyage, pas de contact avec des malades – et un médecin s'inquiète en vain de cette patiente depuis 3 mois, y compris avec une biopsie cutanée. De quoi s'agit-il?

Bruno Truniger

**Réponse:** difficile! Une nouvelle biopsie avec cultures révèle des bactéries acidoresistantes et le test à la tuberculose est positif – elle n'a pas de tuberculose. Après 4 semaines, les cultures donnent une mycobactérie, *M. marinum*, il s'agit donc d'un «**granulome des piscines**». *M. marinum* provoque des lésions cutanées mais pas «profondes». *M. marinum* est un bâtonnet acidoresistant réagissant en général peu à l'isoniazide mais bien à la clarithromycine par exemple. (NEJM, 2012;366:1336–40.)