

Sweet & sour

Felix Burkhalter^a, Syrah Pallas^b

^a Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital, Basel

^b Innere Medizin, Universitätsspital, Basel

Anamnese

Eine 79-jährige Patientin wurde via Sanität um 3 Uhr morgens bei unklarem Schmerzzustand auf unsere Notfallstation gebracht, nachdem sie von ihren Hausnachbarn schreiend, bei generalisiertem Schmerzzustand und ausgeprägtem Durstgefühl, auf der Strasse vorgefunden wurde.

Anamnestisch traten zwei Tage zuvor plötzlich krampfartige Bauchschmerzen mit wässriger Diarrhoe, Nausea und Vomitus auf. Bis auf die weitere Aussage, dass sie unter einem Diabetes mellitus leidet und hierfür Insulin spritzt, war eine detailliertere Anamnese, insbesondere hinsichtlich der Medikamenten-Einnahme, zum Eintrittszeitpunkt nicht möglich.

Untersuchungsbefunde

Bei Eintritt präsentierte sich eine agitierte, afebrile, tachy-noeische (AF 28/min), normotone (119/84 mm Hg) und tachykardie (Puls 100/min) Patientin. Nach Gabe von 10 g Glukose i.v. durch die Sanität bei einem initialen Blutzucker von <1,1 mmol/l betrug der Blutzucker bei Eintritt 4,4 mmol/l. In der klinischen Untersuchung fanden sich bis auf eine generalisierte Schmerzempfindlichkeit, insbesondere abdominal, keine weiteren Auffälligkeiten. Laboranalytisch zeigte sich eine schwere Nierenfunktionsstörung mit einem Kreatinin von 1121 µmol/l, einem Harnstoff von 37,4 mmol/l, eine Hyperkaliämie von 6,1 mmol/l (Norm 3,5–5,0 mmol/l) und eine Hyperphosphatämie von 4,26 mmol/l (Norm 0,80–1,50 mmol/l). In der venösen Blutgasanalyse fand sich eine schwere Säure-Basen-Störung mit einer metabolischen Laktazidose mit erhöhter Anionenlücke (pH 6,78, Bikarbonat 2,7 mmol/l, pCO₂ 2,49 kPa, Laktat 21 mmol/l, Anionenlücke 40,3 mmol/l). Aufgrund der abdominalen Schmerzsymptomatik und der Laktazidose erfolgte der Ausschluss einer Mesenterialischemie mittels Computertomographie.

Therapie und Verlauf

Nach initial konservativem Management wurde die Patientin bei schwerer Laktazidose und zunehmend hämodynamischer Instabilität unter Gabe von Katecholaminen auf die Intensivstation verlegt und eine Hämodiafiltration (CVVHDF) initiiert. Zwischenzeitlich wurde der Hausarzt kontaktiert. Dieser berichtete, dass er die Patientin am Vortag gesehen und ihr aufgrund der Emesis bei Verdacht auf virale Gastroenteritis einmalig Metoclopramid verabreicht hatte. Zusätzlich konnte die persönliche Anamnese der Patientin erfragt werden. So bestand bei der

Patientin ein metabolisches Syndrom mit einem Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie und einer Dyslipidämie. Ihre medikamentöse Therapie bestand aus Metformin 2× 1000 mg/Tag, Lantus® 46 E, Bisoprolol 5 mg, Ramipril 5 mg, Hydrochlorothiazid 25 mg, Torasemid 5 mg und Atorvastatin 20 mg. Die letzte Bestimmung des Kreatinins vom Juli 2010 (2 Jahre vor Spitaleintritt) lag bei 113 µmol/l, entsprechend einer GFR von 40 ml/min/1,73 m² nach CKD-EPI.

Aufgrund der Information einer Therapie mit Metformin wurde die Verdachtsdiagnose einer Metformin-assoziierten Laktazidose (MALA) bei akutem Nierenversagen gestellt.

Trotz CVVHDF kam es auch 8 Stunden nach Beginn zu keiner wesentlichen Verbesserung der Säure-Basen-Störung (Tab. 1 ) , so dass auf eine Hämodialyse umgestellt wurde. Hierunter zeigte sich nach 3-stündiger Hämodialyse eine Halbierung des Laktats mit annähernder Normalisierung des Säure-Basen-Haushaltes (Tab. 1). Im weiteren Verlauf kam es zur spontanen Verbesserung der Nierenfunktion und des klinischen Zustands, so dass keine Hämodialyse mehr nötig war und die Patientin nach 10 Tagen mit einem Kreatinin von 170 µmol/l (GFR 25 ml/min/1,73 m²) nach Hause entlassen werden konnte.

Die Diagnose der MALA konnte im weiteren Verlauf mit dem Nachweis eines erhöhten Metformin-Spiegels bei Eintritt von 54,4 mg/l (therapeutischer Spiegel 1,5–5,0 mg/l) bestätigt werden.

Kommentar

Metformin kann zum Auftreten des seltenen, aber schwerwiegenden Krankheitsbilds der Laktazidose, mit einer Letalität von 50%, führen [1]. Die Inzidenz der MALA beträgt 0–0,084 Fälle/1000 Patientenjahre. Ursache dieser Nebenwirkung können neben einer alleinigen Überdosierung eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion, Alkoholkonsum und das Auftreten von Erkrankungen mit Auswirkung auf den oxidativen Stoffwechsel mit schlechter Sauerstoffversorgung der Gewebe, wie kardiale oder respiratorische Insuffizienz, schwere Infektionen oder katabole Zustände, sein. Die Symptome der MALA sind mehrheitlich gastrointestinaler Natur wie Nausea, Vomitus, Diarrhoe und abdominale Schmerzen bis hin zu Muskelschmerzen, Tachypnoe, Bewusstseinsstörung und Koma. Das orale Antidiabetikum Metformin gehört zu der Gruppe der Biguanide und ist derzeit für die Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammen mit nicht pharmakologischen Massnahmen die Therapie der ersten Wahl. Bei dem häufigen Einsatz von Metformin ist die Beachtung der Kontraindikationen zunehmend von Bedeutung. Insbesondere gilt es die Kontraindikation der Nieren-

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

Tabelle 1

Arterielle Blutgasanalyse bei Beginn CVVHDF und nach 3 bzw. 8 Stunden sowie 3 Stunden nach Hämodialyse.

	0 h	Nach 3 h CVVHDF	Nach 8 h CVVHDF	Nach 3 h HD
pH	7,0	7,0	7,1	7,4
paCO ₂ (KPA)	2,88	2,54	2,71	3,02
paO ₂ (KPA)	25,8	18,60	16,10	13,80
HCO ₃ (mmol/l)	5,7	5,4	6,1	12,6
Laktat (mmol/l)	21	23	22	11
Anionenlücke	38,3	42,6	36,9	23,4

CVVHDF = Hämodiafiltration

insuffizienz zu beachten, da Metformin zu 90% unverändert renal eliminiert wird und es bei einer verminderten renalen Clearance zu einer deutlich verlängerten Halbwertszeit kommt. Dadurch steigt bei Niereninsuffizienz das Risiko für das Auftreten der gefährlichsten Nebenwirkung, der MALA, deutlich an. Der Pathomechanismus dieser seltenen Nebenwirkung ist sehr komplex. Dabei führt Metformin intestinal zu einer Umwandlung von Glukose zu Laktat durch Blockierung der ATP-Bildung innerhalb der Atmungskette und damit zu vermindertem oxidativen Glukose-Abbau innerhalb der Glykolyse. Diese verstärkte Verstoffwechslung zu Laktat führt wiederum in der Leber innerhalb der Glukoneogenese zu vermehrtem Laktat-Verbrauch. Sobald das Substratangebot die hepatische Stoffwechselleistung überschreitet, gelangt eine grössere Menge Laktat in den Blutkreislauf.

Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie empfiehlt bzgl. Kontraindikation bei Niereninsuffizienz ein Stoppen der Metformintherapie bei einer GFR <45 ml/min und einen vorsichtigen Gebrauch unter regelmässiger Kontrolle der Nierenfunktion bei einer GFR von 45–60 ml/min [2].

In einer amerikanischen Studie schien ein Grund für die Häufung von Laktazidosen die vermehrte Missachtung der Kontraindikationen zu sein. Von 204 hospitalisierten Patienten unter Metformin wiesen 27% mindestens eine absolute Kontraindikation auf, wobei jedoch nur bei 59% dieser Patienten Metformin abgesetzt wurde [3]. Daten aus Schweden betreffend Anzahl der Untersuchungen für Metformin-Intoxikationen vom toxikologischen Zentrum zeigen auch, dass sich in der letzten Dekade die Inzidenz einer schweren Laktazidose verzehnfacht hat [4].

Unklar ist, ob Metformin alleine durch eine Akkumulation Grund für ein akutes Nierenversagen sein kann. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass auch die alleinige Einnahme von grossen Mengen an Metformin ohne eingeschränkte Nierenfunktion zu einer Laktazidose führen kann. Kommt es dann aufgrund einer Metformin-Intoxikation zu den typischen klinischen Symptomen mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, kann dies sekundär zu einem prärenalen Nierenversagen und weiterer Metformin-Akkumulation führen. Auch bei unserer Patientin ist eine initiale Metformin-Intoxikation im Rahmen der zu hohen eingenommenen Metformindosis von 2 g/Tag bei schwerer Niereninsuffizienz als alleiniger Auslöser für die metabolische Entgleisung denkbar, wobei eine prärenale Nierenfunktionsverschlechterung bei akuter Gastroenteritis und Ko-

medikation mit Diuretika und ACE-Hemmern wahrscheinlicher ist. Zusätzlicher Faktor der schweren Laktazidose ist möglicherweise auch die initiale Hypoglykämie, welche selbst zu einem Laktatanstieg führen kann.

In Bezug auf die Therapie einer MALA empfiehlt sich ein rasches und aggressives, primär konservatives supportives Management. Zudem sollte bei schweren Fällen zur raschen Korrektur der Säure-Basen-Störung und zur Elimination von Metformin eine konventionelle Hämodialyse durchgeführt werden. Da Metformin nicht proteingebunden ist und ein geringes Molekulargewicht aufweist, ist Metformin sehr gut dialysierbar [5]. Die Hämodialyse sollte mittels Bikarbonat-Puffer stattfinden, da vor allem die Korrektur der schweren Laktazidose initial entscheidend ist. Aufgrund des grossen Verteilungsvolumens von Metformin ist es sinnvoll, die Hämodialysedauer bis zu 6 Stunden zu verlängern bzw. je nach Korrekturgeschwindigkeit täglich durchzuführen. Alternativ ist, wie in unserem Fall, eine kombinierte Therapie mit CVVHDF oder eine reine venöse Hämodiafiltration denkbar. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Dialyseeffizienz geringer ist als bei einer reinen Hämodialyse und somit die Korrekturgeschwindigkeit verlängert sein kann. Dies widerspiegelt sich auch an unserem Fall, wo sich die Laktazidose unter 8-stündiger CVVHDF nicht wesentlich verbesserte, sich hingegen bereits nach kurzer 3-stündiger Hämodialyse gut korrigieren liess.

Fazit

Auch wenn der Benefit einer Therapie mit Metformin bei Diabetes mellitus gross ist, sollten die Risikofaktoren und Kontraindikationen für eine Metformin-Therapie beachtet werden, da die Morbidität und Mortalität einer MALA beachtlich sind. Zudem sollte unter Metformintherapie die Nierenfunktion regelmässig kontrolliert werden und insbesondere bei einer akuten Erkrankung mit möglicher Nierenfunktionsverschlechterung die Metformintherapie pausiert werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Felix Burkhalter
Klinik für Transplantationsimmunologie
und Nephrologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[fburkhalter\[at\]juhbs.ch](mailto:fburkhalter[at]juhbs.ch)

Literatur

- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334:574–9.
- Zanchi A, Lehmann R, Philippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease – recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13629.
- 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;162:434–7.
- Personne M. [Alarming increase of the number of metformin intoxications. Ten times doubled number of inquiries to the Swedish Poison Information Center since 2000]. *Lakartidningen.* 2009;106:994.
- Lalau JD, Westeel PF, Debussche X, et al. Bicarbonate haemodialysis: an adequate treatment for lactic acidosis in diabetics treated by metformin. *Intensive Care Med.* 1987;13:383–7.