

Auslöser eines schweren, reanimationsbedürftigen Schocks

Metformin-assoziierte Laktatazidose

Dr. med. Hanna Sophie Giessen^a, Dr. med. Annic Baumgartner^b, Prof. Dr. med. Philipp Schuetz^{b,c}^a Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinik Eppendorf, Hamburg, Deutschland;^b Allgemeine Innere und Notfallmedizin, Kantonsspital Aarau; ^c Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Kantonsspital Aarau

Fallbeschreibung

Eine 74-jährige Patientin war von ihrem Ehemann bewusstlos im Bett liegend vorgefunden worden, nachdem Sie bereits in den vergangenen Tagen über Unwohlsein mit Übelkeit und Erbrechen geklagt hatte. Der Rettungsdienst fand die Patientin zentralisiert, dehydriert und mit Schnappatmung vor, als initialer Rhythmus liess sich eine Asystolie dokumentieren. Es wurde mit der mechanischen und medikamentösen Reanimation begonnen. Nach 40 Minuten kam es zum Wiedererreichen eines eigenen Kreislaufs.

Aus der medizinischen Vorgeschichte war ein metabolisches Syndrom mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und Adipositas bekannt. Für den Diabetes erhielt die Patientin ein Biguanid (Metformin), einen DDP-4-Hemmer (Januvia®) und ein «bed-time»-Insulin (Levemir®), wobei das Diabetesmanagement der Patientin von den Angehörigen sowie dem Hausarzt als sehr marginal beschrieben wurde. Zudem nahm sie regelmässig einen ACE-Hemmer und ein Schleifendiuretikum ein.

Im Schockraum präsentierte sich eine intubierte, katecholaminpflichtige Patientin mit einem GCS 3 und einem bradykarden, junctionalen Ersatzrhythmus sowie einer ausgeprägten Hypothermie von 31,7 °C. Aufgrund einer initialen Hypoglykämie (Blutzucker 3,7 mmol/l) waren durch den Rettungsdienst bereits 12 g Glukose verabreicht worden.

In der Blutgasanalyse liess sich eine schwere metabolische Azidose dokumentieren. Der pH-Wert betrug 6,6 und der Laktatspiegel lag bei 14,4 mmol/l. Laborchemisch zeigte sich zudem eine akutes Nierenversagen mit einem Kreatinin von 927 µmol/l und einer ausgeprägten Dyselektrolytämie (Na 127 mmol/l, K 6,2 mmol/l, Mg 1,37 mmol/l, Bicarbonat <5 mmol/l, Phosphat 5,17 mmol/l). Es gab keinen Hinweis auf eine Anämie, der HbA_{1c}-Wert zeigte mit 9,2% eine ungenügende Langzeit-Blutzuckerkontrolle an.

1. Was ist die wahrscheinlichste Ursache für die metabolische Azidose der Patientin?

- a) Ketoazidose
- b) Metformin-assoziierte Laktatazidose
- c) Medikamentenintoxikation
- d) Akute gastrointestinale Blutung
- e) Kardiogener Schock



Hanna Sophie Giessen

Laborchemisch war eine Laktatazidose erkennbar, mit einem normalen Plasmachloridspiegel und einer erhöhten Anionenlücke. Zur ätiologischen Differenzierung zwischen einer Laktatansammlung aufgrund der fehlenden Weiterverarbeitung des Laktats unter Hypoxie bei Gewebeminderperfusion im Rahmen der Zellatmung (Laktatazidose Typ A) und einer Laktatakkumulation durch vermehrte Laktatproduktion ohne Hypoxie im Rahmen einer Laktatazidose Typ B [12], die beispielsweise bei akutem Leberversagen, Kurzdarmsyndrom oder Tumorerkrankungen entsteht, folgten weitere Untersuchungen. Durch den fehlenden Nachweis von Ketonkörpern im Rest-Urin liess sich eine Ketoazidose als Ursache des Schockzustandes der Patientin auszuschliessen. Bei einem negativen Alkoholttest und unauffälligem Toxizitäts-Screening ergaben sich keine Hinweise auf eine äthyltoxisch bedingte Laktatazidose Typ B im Rahmen einer möglichen Alkoholintoxikation in suizidaler Absicht. Weitere Hinweise auf eine akute Typ-B-Laktatazidose gab es klinisch, laborchemisch und fremdanamnestisch nicht. Computertomographisch konnten eine intrakranielle Blutung und eine Lungenembolie ausgeschlossen werden. Diffuse ST-Veränderungen im EKG deuteten auf eine kardiale Mitbeteiligung hin, jedoch zeigten sich echokardiographisch keine Wandbewegungsstörungen oder Rechtsherzbelastungszeichen, sodass eine kardiale Schockursache trotz erhöhter kardialer Biomarker unwahrscheinlich war. In der klinischen Untersuchung und bei stabilen Hämoglobinwerten fand sich kein Hinweis auf eine akute gastrointestinale Blutung. Zum Nachweis einer möglichen Vergiftung wurde die Serumosmolalität gemessen und berechnet (2× Natrium + Glucose + Harnstoff). Die Differenz zwischen gemessener und berechneter Osmolalität, die sogenannte osmotische Lücke, lag deutlich über dem Grenzwert von 15 mosmol/kg und gab somit einen Hinweis auf eine Intoxikation mit osmotisch wirksamen Substanzen. Aufgrund des bekannten Diabetes mellitus, der schweren Azidose, Hypothermie und des akuten Nierenversagens sowie Nausea und Erbrechen in der Anamnese wurde ein Metforminspiegel bestimmt, der fast 70-fach über der Norm lag (68,8 mg/l, Normwerte 0,1–1,0 mg/l). Somit wurde die Diagnose einer Metformin-assoziierten Laktatazidose (MALA) mit schwerem Herzkreislaufversagen und Schock gestellt.

Zudem bestand sicherlich eine sekundäre Typ-A-Laktatazidose im Rahmen der schockbedingten Hypoxie und Minderperfusion.

2. Was ist die Therapie der Wahl bei einer schweren MALA?

- a) Aktivkohle
- b) Hämofiltration/-dialyse
- c) Hydratation
- d) Diuretika
- e) Antidot

Ein spezifisches Antidot für Metformin existiert nicht. Die Therapie besteht in der hämodynamischen Stabilisierung und der Sicherstellung der Oxygenierung. Aktivkohle kann wegen der verzögerten intestinalen Resorption auch noch nach mehreren Stunden zur Dekontaminationstherapie eingesetzt werden. Bei einer schweren metabolischen Azidose ist ein Nierenersatzverfahren indiziert [1, 10, 12] (Tab. 1).

Nach Aufnahme auf die Intensivstation und Hämofiltration wurde mit dem kontrollierten Aufwärmen der Patientin auf 35 °C begonnen. Durch die Hämofiltration liess sich die Elektrolytstörung ausgleichen. Die Patientin erholte sich langsam, sodass sie extubiert und das Nierenersatzverfahren nach zwei Wochen beendet werden konnte. Nach einem zehntägigen Zustand der «unaware wakefulness» ohne Interaktion mit der Umgebung, jedoch erhaltener Funktion im Elektroenzephalogramm, wurde sie zunehmend wacher und schliesslich mobilisations- und kontaktfähig. Auch war die Niere im Verlauf wieder funktionsfähig mit einer noch deutlich reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30 ml/min/m².

Retrospektiv muss die Schockursache als multifaktoriell angesehen werden. Es ist von einer Dehydratation aufgrund der reduzierten Flüssigkeitsaufnahme im

Rahmen der gastrointestinalen Beschwerden mit konsekutiver prärenal Niereninsuffizienz auszugehen, die zusätzlich durch die Einnahme von Diuretika und ACE-Hemmern verstärkt wurde. Dies führte wahrscheinlich zur Metforminakkumulation mit schwerer metabolischer Azidose, die wahrscheinlich den Herzkreislaufstillstand verursachte. Die Hypothermie war neuroprotektiv und verringerte durch Reduktion der zerebralen Stoffwechselprozesse einen schlimmeren hypoxischen Hirnschaden.

Der hohe Metforminspiegel und der protrahierte Verlauf mit initialer Persistenz der Laktatazidose trotz adäquater Korrektur mit Volumen und Hämofiltration erhärten die Diagnose einer MALA.

Diskussion

Metformin ist und bleibt gemäss den aktuellen Leitlinien der internationalen Diabetesgesellschaften das optimale Medikament zur Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 [3, 5]. Es senkt den HbA_{1c}-Wert um ca. 1% durch Verbesserung der Insulinwirkung auf Leber und Muskel und hat zusätzlich einen positiven Effekt auf Gewicht und Metabolie. Metformin induziert keine Hypoglykämien, es ist bis auf gastrointestinale Nebenwirkungen, die sich mit langsamem Auftreten der Dosis reduzieren lassen, gut verträglich und kostengünstig. Die Plasmaspitzenkonzentrationen sind bei unretardierten Präparaten nach ein bis drei Stunden erreicht, bei retardierten nach vier bis acht Stunden [13]. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Laktatazidose werden von den Fachgesellschaften eine Niereninsuffizienz mit einer GFR <30 ml/min und eine Herzinsuffizienz NYHA III–IV, eine aktive oder progrediente Leberinsuffizienz und eine respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz als Kontraindikationen zur Metformintherapie angegeben [5, 11, 12]. Das Risiko der Laktatazidose erhöht sich ebenfalls bei chronischem Alkoholabusus, einer lokalen (akuter ischämischer Infarkt) oder systemischen Gewebeminderperfusion bei hämodynamischer Instabilität und Schock jeglicher Ursache [9, 11, 12], sodass zwei Tage vor und nach Allgemeinanästhesien und intravenösen Kontrastmittelgaben kein Metformin verabreicht werden sollte [11, 12].

Die Pathogenese der MALA ist komplex. Metformin führt zu verstärkter Glukoseaufnahme in peripheres Gewebe wie Muskel und Leber und hemmt die Glukoneogenese in der Leber. Damit kommt es zur Akkumulation von NADH im Zitratzyklus, was wiederum die Konversion von Laktat in Pyruvat hemmt. So steigt der Laktatspiegel im Blutplasma [7, 8]. Dennoch bleibt der Laktatspiegel bei mit Metformin therapierten Patienten normalerweise unter 2 mmol/l [10, 12]. Eine schwere

Tabelle 1: Therapieübersicht bei Metformin-assoziiierter Laktatazidose.

1) Kreislaufstabilisierung	Katecholamine, Volumenmanagement, Intubation
2) Aktivkohle	Kann zur Adsorption mehrere Stunden nach Intoxikation appliziert werden
3) Bikarbonat	Pufferung bei pH-Werten von <7,1 Nachteile: Linksverschiebung der Hämoglobin-Dissoziationskurve vermehrte CO ₂ -Produktion Verschlechterung einer intrazellulären Azidose Vasodilatation nach Bolusgabe Natriumbelastung
4) Nierenersatzverfahren	Einsatz bei ausgeprägter metabolischer Azidose Hämodialyse effektiver zur Ausgleichung der Dyselektrolytämie bei Kreislaufinstabilität kontinuierliches Verfahren (CVVH) Korrektur der Azidose und Elimination des Metformins
5) Hypothermie	Neuroprotektiv, daher nur langsam ausgleichen

CVVH: kontinuierliche venovenöse Hämofiltration

MALA entsteht erst, wenn es bei Patienten aufgrund der rein renalen Elimination im Rahmen einer akuten Niereninsuffizienz zur Akkumulation kommt [6, 11].

3. Wie ist die Prävalenz der MALA?

- a) <10 : 100 000 mit Metformin therapierten Patienten
- b) Ca. 100 : 100 000 mit Metformin therapierten Patienten
- c) Ca. 250 : 100 000 mit Metformin therapierten Patienten
- d) Ca. 1000 : 100 000 mit Metformin therapierten Patienten

Symptome einer MALA sind abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Tachypnoe und Hypothermie. Es können Herzrhythmusstörungen und Hypotonie auftreten, ebenso wie kognitive Defizite, Verwirrung bis hin zum Koma [2, 4, 12]. Die Inzidenz der MALA ist mit <10 Fällen pro 100 000 aller mit Metformin therapierten Patienten sehr gering [10].

Ob in diesen Fällen tatsächlich Metformin Hauptverursacher der Laktatazidose ist, bleibt umstritten. Bodmer et al. beschreiben 2006, dass lediglich fünf von 50 048 untersuchten Typ-2-Diabetespatienten eine Laktatazidose entwickelten, davon stand nur ein Patient unter einer Metformin-Monotherapie, die anderen vier Patienten wurden mit Kombinationstherapien behandelt [6]. Ein Patient entwickelte eine Laktatazidose unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch Crowley et al. 2017 in ihrer Metaanalyse [11]. Alle betroffenen Patienten wiesen zur Laktatazidose prädisponierende Krankheiten auf, wie eine Leberzirrhose oder eine hypertensive Herzkrankheit. Somit stellt sich die Frage, ob nicht die Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit weiteren, prädisponierenden Erkrankungen zur Entwicklung einer Laktatazidose führt statt die Therapie mit Metformin. Fakt ist, dass die Laktatazidose unter Metformin nicht signifikant häufiger auftritt als unter Therapie mit anderen oralen Diabetesmedikamenten und meist im Zusammenhang mit einer klinischen Verschlechterung des Patientenbefindens (Infektion, Gastroenteritis, Alkoholmissbrauch) steht [6, 11].

Korrespondenz:
Dr. med.
Hanna Sophie Giessen
Universitätsklinik
Eppendorf
Martinistrasse 52
DE-20246 Hamburg
Hanna.Giessen[at]
rwth-aachen.de

Antworten:

Frage 1: b; Frage 2: b; Frage 3: a; Frage 4: c und d.

4. Ab wann ist die Therapie mit Metformin zu beenden (Mehrfachnennungen möglich)?

- a) Bei Auftreten von Nausea
- b) Bei GFR <50 ml/min/1,73 m²
- c) Bei Auftreten einer kritischen Ischämie zum Beispiel im Rahmen einer pAVK
- d) Ab einer GFR <30 ml/min/1,73 m²

Die Diabetesguidelines empfehlen, Metformin ab einer GFR <30 ml/min abzusetzen. In einem GFR-Bereich zwischen 30–45 ml/min muss eine nierenadaptierte Dosisanpassung erfolgen, bei leicht eingeschränkter GFR von 56–60 ml/min kann Metformin durchaus eingesetzt werden [3, 12]. Generell gilt: Bei allen mit Metformin therapierten Patienten sollten regelmässige Kreatininkontrollen durchgeführt werden (Tab. 2).

Tabelle 2: Empfehlungen zur Metformintherapie (modifiziert nach den aktuellen Empfehlungen der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft [2]).

eGFR* (ml/min/1,73 m ²)	
≥60	Keine Kontraindikation zur Metformintherapie
45–59	Metformintherapie unter Kontrolle der Nierenfunktion alle 3–6 Monate
30–44	Dosisreduktion von Metformin, alle 3 Monate Kontrolle der Nierenfunktion
<30	Keine Metformintherapie

* geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Zusätzlich ist es sinnvoll, Patienten und Angehörige zu instruieren, die Medikation bei schweren Infektionen, fehlender Nahrungsaufnahme oder Gewebhypoxie, wie bei peripherer Arterienverschlusskrankheit (pAVK), abzusetzen. In diesem Fall sollten sich die Patienten beim Arzt vorstellen.

Der beschriebene Fall soll erneut die Aufmerksamkeit auf das Krankheitsbild der Metformin-assoziierten Laktatazidose und die Kontroversen bringen und zudem Möglichkeiten zur Früherkennung und Prävention aufzeigen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.03436>.