

Auslöser oder lebensrettende Koinzidenz?

Schwere Laktatazidose unter Metformin-Einnahme

Dr. med. Lukas Frischknecht, Dr. med. Peter Bertke, PD Dr. med. Andreas Werner Jehle,
Dr. med. Joscha von Rappard

Klinik für Innere Medizin, Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern



Hintergrund

Im Folgenden berichten wir über einen 60-jährigen Patienten, der eine schwerste Laktatazidose (pH 6,58) überlebte. Aufgrund eines Diabetes mellitus Typ 2 stand der Patient unter einer Therapie mit 2 g Metformin täglich. Anhand dieses Falles soll die Evidenz bezüglich Metformin als Auslöser einer Laktatazidose mit möglicherweise protektiven Eigenschaften bei schwerer Laktatazidose verglichen und diskutiert werden.

Fallbericht

Anamnese und Befunde

Ein 60-jähriger Patient wurde uns komatös, im Schockzustand, mit akutem Nierenversagen und einer schweren Laktatazidose aus einem peripheren Spital zugewiesen. Dort hatte er sich kurz zuvor aufgrund von Diarrhoe und Schwäche vorgestellt. Nach rapider Verschlechterung mit Entwicklung eines Schockzustandes und Bewusstseinsverlust musste der Patient notfallmässig intubiert und weiterverlegt werden. Beim Patienten ist ein Alkoholüberkonsum bekannt, ein Diabetes mellitus Typ 2, der mit insgesamt 2 g Metformin pro Tag behandelt ist (letztes HbA_{1c} 6,7%), sowie eine leichtgradige chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin 105 µmol/l, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [GFR] nach «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration» [CKD-EPI] 66 ml/min/1,73m², ein Monat vor Spitaleintritt).

Bei Aufnahme zeigt sich ein hypotoner (Blutdruck 60/40 mm Hg, Puls 55/min), hypothermer (31,6 °C), intubierter Patient mit einer «Glasgow Coma Scale» (GCS) von 3. Die arterielle Blutgasanalyse zeigt repetitiv kontrolliert einen pH von 6,58, ein Bikarbonat von 4,4 mmol/l, ein pCO₂ von 6,4 kPa (nach Intubation) und ein Laktat von 19,5 mmol/l. Die Anionenlücke ist mit 28 mmol/l vergrößert, bei einem Kalium von 9,1 mmol/l sowie einem Kreatinin von 968 µmol/l. Im Elektrokardiogramm (EKG) zeigen sich verbreiterte QRS-Komplexe mit abgeflachten R-Zacken und überhöhte, zeltförmige T-Wellen. Der Metformin-Spiegel lag bei 62 mg/l (Refe-

renz 0,1–1 mg/l). Zur raschen Azidosekorrektur wird ein kontinuierliches Hämodialyseverfahren mittels kontinuierlicher venovenöser Hämodiafiltration (CVVHD) über einen jugulären Dialysekatheter eingeleitet und zusätzlich Bikarbonat intravenös verabreicht.

Trotz Verbesserung der metabolischen Situation bleibt der Patient am ehesten im Rahmen einer schweren Urosepsis mit einem «Extended-Spectrum-Betalactamase»(ESBL)-*Escherichia(E.)-coli* Vasoaktiva-bedürftig. Eine Proktitis und Sigmoiditis mit transfusionsbedürftiger unterer gastrointestinaler Blutung stellen eine weitere Komplikation dar. Im Rahmen der Sepsis und der schweren metabolischen Entgleisung kommt es zur Entwicklung einer Gerinnungsstörung sowie einer Mikrozirkulationsstörung mit Rhabdomyolyse (Kreatinkinase [CK] von maximal 26 260 U/l).

Verlauf

Im Verlauf kommt es auf der Intensivstation erfreulicherweise zu einer kardiopulmonalen sowie metabolischen Rekompensierung des Patienten. Die Urosepsis mit einem ESBL-*E.-coli* wird für zehn Tage mit Imipenem behandelt. Auch neurologisch erholt sich der Patient bis auf eine am ehesten druckbedingte Schädigung des Nervus peroneus links vollständig. Der Patient kann auf die Normalstation verlegt werden und erhält anfänglich dreimal wöchentlich eine Hämodialyse, für die ein getunnelter Dialysekatheter eingelegt wird. Es kommt zu einer langsamen Erholung der Nierenfunktion mit zunehmender Eigendiurese. Vor dem Hintergrund einer multifaktoriellen Mangelernährung wird der Patient über mehr als eine Woche zusätzlich parenteral ernährt. Im weiteren Verlauf entwickelt der Patient im Rahmen eines zentralen Gefäßkatheterinfektes mit *Candida albicans* erneut einen Status febrilis, ist zwischenzeitlich Vasoaktiva-bedürftig und muss intensivmedizinisch betreut werden. Bei fehlendem Nachweis einer Herz- oder Augenmitbeteiligung sowie im weiteren Verlauf negativen Blutkulturen erfolgt eine Therapie mit Fluconazol in nierenadaptierter Dosierung für zwei Wochen. Zusätzlich tritt erneut eine am ehesten Urethrkatheter-assozii-



Lukas Frischknecht

ierte Urosepsis mit ESBL-*E. coli* auf sowie eine Bakteriämie mit *Enterococcus faecium* ohne klaren Fokus auf. Diese werden mit einer resistenzgerechten Antibiotikatherapie mit Meronem für zehn Tage und Amoxicillin für sieben Tage behandelt. Unter Therapie wird der getunnelte Dialysekatheter wieder entfernt und bei zunehmender Erholung der Nierenfunktion ein Dialyse-Auslassversuch gestartet.

Erfreulicherweise normalisiert sich die Nierenfunktion schrittweise im weiteren Verlauf. Nach 39-tägigem Spitalaufenthalt kann der Patient in gutem Allgemeinzustand in eine stationäre Rehabilitation entlassen werden. Bei Austritt beträgt das Kreatinin 82 µmol/l (geschätzte GFR 89 ml/min) und der Diabetes ist unter 5 mg Linagliptin mit Blutzuckerwerten zwischen 6 bis 8 mmol/l gut kontrolliert.

Diskussion

Metformin wird unverändert renal ausgeschieden. Seine Verwendung bei mittelschwer bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion gilt daher nach wie vor aufgrund eines vermuteten erhöhten Risikos für eine Laktatazidose als kontraindiziert. Die Inzidenz einer Laktatazidose unter Metformin beträgt ca. 3,3 Fälle pro 100 000 Personen-Jahre [1]. Neuere Studien sowie eine systematische Cochrane-Review aus dem Jahre 2010 zeigten jedoch für Metformin kein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Laktatazidosen im Vergleich zu einer anderen antidiabetischen Therapie [1, 2]. Ganz im Gegenteil scheinen ältere Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und einer geschätzten GFR zwischen 30 und 45 ml/min/1,73m² von einem Überlebensvorteil im Vergleich zu einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen zu profitieren [3]. Wurde die Dosis der Nierenfunktion angepasst, konnten Lalau et al. unter Metformin keine Hyperlaktatämien beobachten [4]. Bis heute gibt es nur vereinzelte Fallberichte von Patienten mit wie oben geschilderten schwerwiegenden Laktatazidosen mit einem pH deutlich unter 6,8. Die grösste Fallserie mit insgesamt 56 Patienten, die unter Metformin eine schwere Laktatazidose (pH <7 und Laktat über 10 mmol/l) entwickelten, wurde von Kajbaf et al. im Jahre 2013 publiziert [5]. Hierbei zeigte sich eine Mortalität von knapp 50%. Eine zweite Fallserie schwerer Laktatazidosen zeigte in der Gruppe mit Metformin behandelten Patienten ebenfalls eine Mortalität von 50%. Kontrastierend hierzu wurde in der Gruppe der Patienten ohne Metformin ein Überleben von 0% beobachtet, dies, obwohl der pH-Mittelwert mit 6,86 leicht höher lag als derjenige der mit Metformin behandelten Patienten (pH 6,75) [6].

Es gibt zwei mögliche Erklärungen für das deutlich bessere Überleben von Patienten mit Laktatazidose unter Metformin. Entweder handelt es sich bei diesen Patienten um weniger schwerwiegende beziehungsweise einfacher behebbare Azidose-Trigger (nämlich Metformin selbst) oder Metformin übt einen protektiven Effekt aus.

Es gibt zwei mögliche Erklärungen für das deutlich bessere Überleben von Patienten mit Laktatazidose unter Metformin.

Wie in unserem Fallbeispiel geschildert, liegen insbesondere bei Laktatazidosen dieses Ausmasses häufig mehrere potentielle Ursachen vor. Selbst bei nachgewiesener Metformin-Akkumulation ist unklar, ob es sich hierbei um den Auslöser der Laktatazidose handelt oder vielmehr um eine reine Koinzidenz aufgrund einer begleitenden akuten Niereninsuffizienz. Möglicherweise wird die Laktatazidose jedoch durch die Metformin-Akkumulation bei akuter schwerer Niereninsuffizienz verstärkt, was die tieferen pH-Werte in den Fallberichten und gleichzeitig bei rasch eingesetzten Hämodialyseverfahren den deutlich besseren Outcome trotz initial tieferen pH-Werten erklären könnte.

Evidenz für eine protektive Funktion von Metformin kommt aus mehreren präklinischen Studien an Tiermodellen. Hierbei konnte wiederholt ein zellprotektiver Effekt für Ischämie-bedingte Schäden in diversen Organen und Zelltypen gezeigt werden [7, 8]. Mechanistisch wird diskutiert, dass Metformin dabei durch die Inhibierung des mitochondrialen Komplex 1 zu einer Verminderung des Protonengradienten über der inneren Mitochondrienmembran und dadurch zu einer verminderten Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) und einer Aktivierung der Adenosinmonophosphat-Kinase (AMPK) führt. Als evolutionär konserviertes Signalmolekül und Gegenspieler des «mechanistic target of rapamycin»(mTOR)-Signalweges führt AMPK zu einer Inhibierung von anabolen Stoffwechselwegen sowie Zellwachstum bei gleichzeitiger Aktivierung eines katabolen Stoffwechsels inklusive Abbau beschädigter Zellorganellen und Mitochondrien via Autophagie/Mitophagie (Abb. 1) [9]. Dies, so wird postuliert, führt zu einer Reduktion von reaktiven Sauerstoffradikalen und könnte die Zelle daher vor Ischämie-/Reperfusion-bedingten Schäden schützen [10].

Möglicherweise haben genau diese zellulären Adaptationen unter Metformin-Therapie dazu beigetragen, dass der oben beschriebene Patient den schweren Schockzustand und die Laktatazidose weitgehend unbeschadet überleben konnte.

Korrespondenz:
Dr. med. Joscha von Rappard
Klinik für Innere Medizin
und Nephrologie
Hirslanden Klinik
St. Anna-Strasse 32
CH-6006 Luzern
joscha.vonrappard[at]
hirslanden.ch

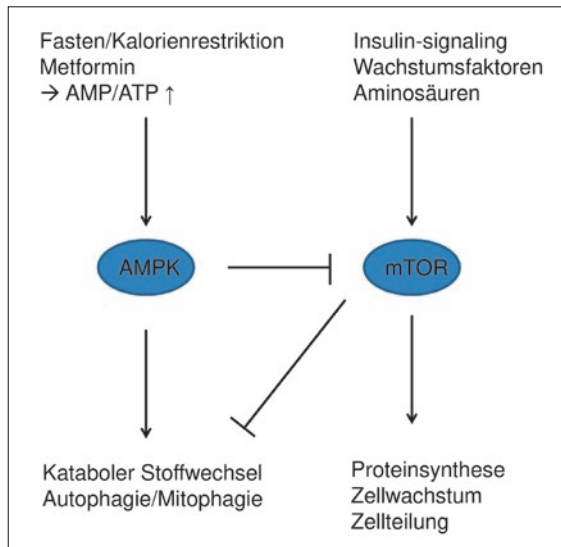


Abbildung 1: Intrazellulärer Energiemangel und dadurch Erhöhung des AMP/ATP-Verhältnisses führt zur Aktivierung der AMP-Kinase (AMPK). Die AMPK als wichtigster Gegenspieler des mTOR-Signalweges aktiviert katabole Stoffwechselwege und hemmt den anabolen Metabolismus. Metformin führt durch die Verminderung des Protonengradienten über der inneren Mitochondrienmembran zu einer Reduktion der ATP-Produktion und dadurch zu einer Aktivierung der AMPK. Die AMPK-bedingte Herunterregulierung des energieintensiven anabolen Metabolismus könnte, so wird postuliert, die Zellen vor einem plötzlich auftretenden Substrat und Sauerstoffmangel schützen [9, 10].
ATP: Adenosintriphosphat; AMP Adenosinmonophosphat; mTOR: «mechanistic target of rapamycin»

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care*. 2008;31:2086–91.
- 2 Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA and Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD002967.
- 3 Marcum ZA, Forsberg CW, Moore KP, de Boer IH, Smith NL, Boyko EJ and Floyd JS. Mortality Associated with Metformin Versus Sulfonylurea Initiation: A Cohort Study of Veterans with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *J Gen Intern Med*. 2018;33(2):155–65.
- 4 Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F and De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018;41(3):547–53.
- 5 Kajbaf F and Lalau JD. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:22.
- 6 Friessecke S, Abel P, Roser M, Felix SB and Runge S. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care*. 2010;14(6):R226.
- 7 Calvert JW, Gundewar S, Jha S, Greer JJ, Bestermann WH, Tian R and Lefer DJ. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes*. 2008;57(3):696–705.
- 8 Tang G, Yang H, Chen J, Shi M, Ge L, Ge X and Zhu G. Metformin ameliorates sepsis-induced brain injury by inhibiting apoptosis, oxidative stress and neuroinflammation via the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;8(58):97977–89.
- 9 Pernicova I and Korbonits M. Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):143–56.
- 10 Qi D and Young LH. AMPK: energy sensor and survival mechanism in the ischemic heart. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(8):422–9.

Das Wichtigste für die Praxis

- Schwere Laktataziden unter Metformin sind fast immer multifaktoriell bedingt. Wichtig ist, die Gesamtheit der möglichen Ursachen rasch zu erkennen und ohne Verzug zu behandeln. Kausal spielt Metformin keine oder nur eine untergeordnete Rolle bei der Laktatazidose, und die hohe Mortalität kann nicht durch Metformin erklärt werden, im Gegenteil, die Prognose bei schwerer Laktatazidose (pH <7) unter Metformin ist sogar besser.
- Metformin nimmt immer noch einen hohen Stellenwert bei der Behandlung des Diabetes mellitus ein und ist mit einer Reduktion der Gesamtmortalität verbunden. Auch bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) von unter 60 oder sogar 45 ml/min/1,73m² soll Metformin nicht reflexartig abgesetzt werden, es sind jedoch eine Dosisanpassung und engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion nötig. Bei einer GFR unter 30 ml/min/1,73m² ist Metformin nicht zugelassen.