

ZUSCHRIFT

Editorial

Im Februarheft 2002 der MEDIZINISCHEN KLINIK (Band 97, Seiten 99-103) haben Berner et al. eine Kasuistik zum Thema „Metformin-assoziierte Lactatazidose mit akutem Nierenversagen bei Diabetes mellitus Typ 2“ veröffentlicht. Dieser Bericht war Anlass für die folgenden Leserbriefe. Beide Kommentare haben wir der zum Beirat der Zeitschrift gehörenden klinischen Pharmakologin, Frau Prof. Thürmann, vorgelegt und sie um eine ergänzende Stellungnahme gebeten, die gemeinsam mit diesen Leserbriefen publiziert wird.

Das Thema der unerwünschten Wirkungen von Metformin, insbesondere der Lactatazidose, ist in der letzten Zeit erneut aktuell geworden. In den 70er Jahren war diese Nebenwirkung, die bei den anderen Biguaniden noch deutlich häufiger auftrat, allgemein bekannt. Dies führte seinerzeit zur Zurücknahme aller anderen Biguanide und zur drastischen Indikationseinschränkung von Metformin. In den darauf folgenden Jahren verlagerte sich die Diskussion weitgehend auf die Frage, ob die Gabe von Metformin, von dem bis dahin keine Studien über eine positive Beeinflussung primärer Endpunkte vorlagen, unter Beachtung der Kriterien von evidenzbasierter Medizin überhaupt ein sinnvolles Therapieprinzip bei Diabetes mellitus sei. Die Frage der Wirksamkeit scheint nach den Ergebnissen der UKPDS-Studie jetzt gesichert zu sein, und Metformin findet heute auch bei Anhängern streng evidenzbasierter Medizin Anwendung. Es scheint so, als habe die jahrelange Frage zur Wirksamkeit die früher im Vordergrund stehende Frage nach den unerwünschten Wirkungen stark verdrängt. Unter Beachtung aller Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen ist das Risiko von Metformin wohl tatsächlich recht niedrig. Die Liste der Kontraindikationen ist aber leider sehr umfangreich, und ihre Beachtung schränkt die Anwendung der Substanz stark ein. Es darf unterstellt werden, dass die wenigsten Anwender diese Liste wirklich kennen und immer beachten. Wie regelmäßig wird Metformin wohl entsprechend den Warn-

hinweisen 48 h vor einer Operation abgesetzt? So ist es nicht verwunderlich, dass in der letzten Zeit wieder Berichte über Lactatazidosen auftauchen, eine Komplikation, die zeitweise fast als historisch angesehen wurde.

Die Praxis der Missachtung von Kontraindikationen haben Calabrese et al. jetzt systematisch untersucht (zitiert im Beitrag von Frau Prof. Thürmann). Obwohl diese Ergebnisse nicht unmittelbar auf Deutschland übertragen werden dürfen, sollten sie Anlass zu einer verstärkten Betonung aller Risiken und zu

einer deutlicheren Warnung vor ihrer Missachtung sein. Die diabetologischen Meinungsbildner dürfen sich nicht darauf beschränken, die Belege für die Indikationen von Metformin zu nennen und die lebensbedrohlichen Komplikationen dann als bedauerliche Abweichungen von Empfehlungen zu erklären. Zur Risikobeurteilung gehört auch die reale Situation des Umganges mit dem Medikament in der ärztlichen Praxis, nicht nur die erwünschte und idealisierte Situation.

Johannes Köbberling, Wuppertal

Zum Beitrag von Beate Berner, Klaus M. Hummel, Frank Strutz, Uwe Ritzel, Guiliano Ramadori, Sven Hagenlocher, Peter Kleine, Gerhard A. Müller

Metformin-assoziierte Lactatazidose mit akutem Nierenversagen bei Diabetes mellitus Typ 2. Med Klin 2002;97:99-103 (Nr. 2)

Leserbrief 1

In dem Artikel wird der Fall einer 82-jährigen Patientin beschrieben, die an einer lebensgefährlichen Lactatazidose erkrankt war.

Die detaillierte Beschreibung der Diagnostik und erfolgreichen Therapie ergibt für den Leser ein genaues Bild der Erkrankung.

Der Metforminspiegel wurde mit 41 µg/ml gemessen. Bei einem therapeutischen Bereich von 0,1-0,3 µg/ml hätte ich statt deutlich erhöhter Metforminwert massiv erhöhter Metforminwert formuliert.

Als Erklärung für diese Situation wird eine geringfügig eingeschränkte Nierenfunktion in Kombination mit einem ACE-Hemmer genannt. Das aber ist eine Behandlung, die in Deutschland gegenwärtig 10000fach durchgeführt wird, ohne dass eine derartige Komplikation auftritt. Es müsste also ein zusätz-

licher, vielleicht genetisch bedingter Stoffwechseldefekt bestehen. Oder es müssten die weiter eingesetzten Medikamente eine Rolle bei der Entstehung der Lactatazidose spielen. Für beides gibt es keinen Anhalt. Es wird in der veröffentlichten Kasuistik auch keine Diskussion dazu geführt.

Ist es nicht viel nahe liegender anzunehmen, dass die 82-jährige Patientin eine massiv erhöhte Tablettendosis, vielleicht in suizidaler Absicht, eingenommen hat? Dann müsste natürlich der Artikel die Überschrift tragen: Intoxikation mit Metformin, Klinik und Therapie.

Im Übrigen ist zu bemerken, dass die Autoren offenbar die Bezeichnungen Biguanide und Metformin synonym verwenden. Biguanide sind eine Stoffklasse, zu der u.a. neben Metformin auch Buformin und Phenformin gehören.

Vor 25 Jahren habe ich mehrfach Lactatazidosen durch Biguanide behandelt.

Damals hätte ich eine Fallbeschreibung wie die jetzt veröffentlichte, wenn auch nicht so detailliert und exakt, vor allem auch nicht mit so einer erfolgreichen Therapie, problemlos geben können. Nur waren das andere Biguanide. In Ostdeutschland wurde Buformin verwendet. Das verwendete Pharmakon hieß genauso. Vor allen das gehäufte Auftreten der Lactatazidose hat dazu geführt, dass diese Präparate weltweit aus dem Handel genommen wurden.

Für das nunmehr überall angewendete Biguanid Metformin ist wohl richtig, dass Lactatazidosen außerordentlich selten auftreten, wenn das überhaupt der Fall ist. Deswegen scheint mir die Diskussion im genannten Artikel nicht richtig, und es bleibt meiner Meinung nach offen, ob die weitgehenden Schlussfolgerungen tatsächlich noch für die vielen Metformin-Pharmaka gelten.

Anders ausgedrückt, die durchaus wissenswerte Frage, ob es in therapeutischen Dosen tatsächlich eine Metformin-assoziierte Lactatazidose mit akutem Nierenversagen bei Diabetes mellitus Typ 2 gibt, bleibt unbeantwortet, solange eine Intoxikation mit Metformin als Erklärungsmöglichkeit für die genannte Kasuistik nicht ausgeschlossen wurde.

Dr. Heinrich Lothholz
Abteilung für Innere Medizin II
Gastroenterologie, Diabetologie
DRK-Krankenhaus gGmbH Sömmerda
Bahnhofstraße 36
99610 Sömmerda
Telefon (+49/3634) 52-0
Fax -1228

Leserbrief 2

O.g. Artikel las ich mit großem Interesse. Lactatazidosen unter Metformin werden wieder häufiger, da dieses Medikament derzeit sehr stark propagiert wird (UKPDS-Ergebnisse).

Voraussetzung für den Einsatz von Metformin ist eine ausreichende Nierenfunktion. Als Arzt darf ich also Metformin nur einsetzen, wenn der konkrete Patient eine solche ausreichende Nierenfunktion hat. Damit stellt sich das

Patientendaten:
Name: _____ Neu
Vorname: _____
Geburtsdatum: |10.10.1920| Geschlecht: w m

Berechnung:
Alter: |82| Jahre
Gewicht: |82| kg
Kreatinin: |1,2| mg/dl

Berechnung Dokumentation mit Word

Kreatinin-Clearance nach Cockcroft: |49,5| ml/min. |54,0| ml/min.
alters- und gewichtsbezogener Wert für Kreatinin 1,1 g/dl:
entsprechendes Serum-Kreatinin für Alter: 30 |2,5| 40 |2,3| 50 |2,1| 60 |1,8| mg/dl
"normale" Kreatininclearance: > 80 ml/min.

Nicht anwendbar:
bei allen akuten Veränderungen der Nierenfunktion und schweren allg. Erkr. (schwerste Cachexie, Muskelzerfall u.Ä.)

Version: 0.9.2
Dieses Programm ist Freeware!
Copyright by Dr. med. A. Rahn 2002

Abbildung 1. Schätzung der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft & Gault.

Problem der Einschätzung der Nierenfunktion im Einzelfall.

Der ältere Patient (> 70 Jahre) hat gegenüber dem Jüngeren eine wesentlich weniger leistungsfähige Nierenfunktion (erhebliche Abnahme der Nierendurchblutung um bis zu 50%), was nicht nur die Ausscheidung angeht, sondern auch die Kapazität zur Regulation im Säure-Basen-Haushalt (verminderter Wassergehalt des Körpers im Alter, Änderung bei Fettgewebe, Muskulatur und Lunge).

Zur Einschätzung der renalen Funktion wird gemeinhin das Kreatinin im Serum herangezogen. Bereits 1976 haben Cockcroft & Gault (wie auch andere) beschrieben, dass die Kreatininausscheidung im Alter erheblich absinkt. Dies führt dazu, dass der Kreatininwert i.S. ab ca. 70 Jahren die Nierenfunktion nicht mehr korrekt einschätzen lässt. Die Werte sind quasi falsch zu niedrig gemessen, die Nierenfunktion wird überschätzt.

Wegen des weitgehend linearen Abfalls der Kreatininausscheidung haben Cockcroft & Gault eine Formel entwickeln können, um aus Alter, Geschlecht, Gewicht und Serum-Kreatinin die Kreatinin-Clearance zu errechnen. Bei der im o.g. Artikel vorgestellten Patientin ergibt sich nach dieser Formel (82 Jahre, weiblich, Gewicht 82 kg, Kreatinin 1,2 mg/dl) eine geschätzte Kreatinin-Clearance von 46 ml/min, was umgerechnet auf ein Alter von 60

Jahren ein S-Kreatinin von 1,8 mg/dl ergibt.

Die Durchführung dieser Berechnung hat sich mir sehr bewährt. Bei den oft hochbetagten und abgemagerten Patienten ist man immer wieder erstaunt über die erheblich reduzierte Nierenfunktion. Ein restriktives Vorgehen mit bekanntermaßen kritischen Medikamenten ist die Folge, manch einem Patienten kann sie das Leben retten.

Die genauere Methode der Kreatinin-Clearance-Messung ist aufwendiger und oft bei Patienten mit Demenz (über 80 Jahre jeder 3.) nicht durchführbar. Die alternative Bestimmung von Cystatin C ist nicht überall verfügbar und sicher teurer als o.g. Berechnung.

Die Berechnung nach Cockcroft & Gault ist einfach, und jeder kann sie mit einem Taschenrechner durchführen. Da ich aber für derartige Aufgaben gern den Computer bemühe, füge ich einen Screenshot eines kleinen Programmes bei, das diese Berechnung durchführt. (Abbildung 1).

Die Sache ist zwar intellektuell einfach und nicht ganz neu, aber – wie der o.g. Fall zeigt – brandaktuell (und bei vielen Kollegen nicht bekannt!).

Dr. Andreas Rahn
St. Franziskus Hospital
Franziskusstraße 6
49393 Lohne
Telefon (+49/4442) 81-125
E-Mail: Dr.A.Rahn@t-online.de

ZUSCHRIFT

Kommentar

In der dargestellten Kasuistik wird ein Therapierelevantes, wenn auch in dieser Ausprägung seltenes Problem beschrieben. Den Autoren ist zu danken, dass sie angesichts der Renaissance von Metformin auf diese mögliche unerwünschte Wirkung hinweisen.

In dem dargestellten Fall wird Metformin als Auslöser einer Lactatazidose verdächtigt, wobei massiv erhöhte Metformin-Plasmakonzentrationen nachgewiesen wurden. Als Ursache für die erhöhten Plasmakonzentrationen wiederum wird eine Einschränkung der Nierenfunktion vermutet.

Die Argumentation des ersten Kommentators, nämlich dass die Therapie mit Metformin 10 000fach ohne Komplikation durchgeführt würde, muss nicht zwangsläufig auf einen seltenen genetischen Defekt der betroffenen Patientin hinweisen. Denkbar wäre eine bisher nicht bekannte Defizienz des tubulären Transportsystems (s.u.). Als viel wahrscheinlicher ist die Rolle der Begleiterkrankungen im Zusammenhang mit der Medikation zu beleuchten.

Der Zusammenhang zwischen Alter und reduzierter Nierenfunktion als wichtigster Risikofaktor für Metformin-assoziierte Lactatazidosen [1] wird im Kommentar von Kollegen Rahn erläutert. Metformin wird nicht hepatisch metabolisiert, sondern tubulär sezerniert, die renale Clearance übersteigt die Kreatinin-Clearance etwa um das 3,5-fache [2]. Beim Einsatz von Arzneimitteln, welche bekanntermaßen die renale Funktion einschränken können, wie z.B. ACE-Hemmer, Thiazid-Diuretika oder NSAID, ist Vorsicht geboten [3]. In einer Untersuchung wurden 187 Patienten mit Herzinsuffizienz (65-92 Jahre) und einem initialen Serum-Kreatinin von < 200 µmol/l unter ACE-Hemmer-Therapie engmaschig beobachtet [4]. Ein Anstieg der Serum-Kreatininkonzentration um über 20% wurde bei 27% der Patienten beobachtet, wobei in vier Fällen bislang unbekannte Nierenarterienstenosen diagnostiziert wurden und in 13 Fällen die Komedikation mit Diuretika problematisiert wurde. MacDowell et al. [5] konnten bei 29 von 86 Patienten mit Herzinsuffizienz, für die eine ACE-Hemmer-Therapie vorgesehen war, eine Nierenarterien-

stenose nachweisen. Gerade bei Hochbetagten ist die Problematik der Verschlechterung der Nierenfunktion unter ACE-Hemmern nicht zu vernachlässigen.

Im vorliegenden Fall wurde u.a. Furosemid 500 mg/d verabreicht. Kationische Arzneimittel, wie z.B. Furosemid, Nifedipin, Cimetidin, Amilorid, Triamteren, Trimethoprim und Digoxin, die tubulär sezerniert werden, konkurrieren mit Metformin um den Sekretionstransport. Die gleichzeitige Verabreichung kann zur Kumulation von Metformin führen. In einer Studie an gesunden Versuchspersonen stiegen die maximalen Metformin-Plasmakonzentrationen um 60%, wenn gleichzeitig Cimetidin gegeben wurde und um 22% bei gleichzeitiger Furosemidgabe [2]. Auch dieser Mechanismus kann zur Erhöhung der Metforminspiegel im vorliegenden Fall beigetragen haben.

Resümee: Die Patientin wies zum einen aufgrund ihres Alters und ihrer Erkrankungen, zum anderen aufgrund ihrer Komedikation ein nicht unerhebliches Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion und somit einer Metformin-induzierten Lactatazidose auf. Sowohl Digoxin als auch Furosemid könnten zu einem Anstieg der Metformin-Plasmakonzentrationen beigetragen haben. Dass Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen für Metformin oftmals missachtet werden, wurde unlängst belegt [7].

Wenn auch Lactatazidosen unter Metformin etwa um den Faktor 10 seltener sind als beispielsweise unter Phenformin [2, 6], so ist gerade im vorliegenden Fall bei einer ungünstigen Konstellation und Komedikation Vorsicht geboten. Auch die Warnhinweise der Hersteller, nämlich Absetzen von Metformin 48 Stunden vor Gabe jodhaltiger Kontrastmittel und vor operativen Eingriffen in Allgemeinnarkose, haben nach wie vor ihre Berechtigung.

Literatur

1. Wiholm B-E, Myrhed M. Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977-1991. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:589-91.
2. MICROMEDEX® Medizinisches Informations-System. MICROMEDEX Thomson Healthcare, USA. 1. Quartal 2002.
3. Fachinformation Glucophage® 500 mg/-850 mg. Darmstadt: Merck KGaA, Juni 2001.

4. Jolobe OM. Evaluation of renal function in elderly heart failure patients on ACE inhibitors. *Postgrad Med J* 1999;75:275-7.
5. MacDowell P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Waldeck S, Mantora H, Brown K. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive heart failure. *Lancet* 1998;352:13-6.
6. Bergmann U, Boman G, Wiholm BE. Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *BMJ* 1978;2:464-6.
7. 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.

Prof. Dr. P. Thürmann
Klinikum Wuppertal
Klinikum Barmen
Institut für klinische Pharmakologie
Heuserstraße 40
42283 Wuppertal