

Retrospectief case-controleonderzoek in databases uit vier ziekenhuizen

Verhoogde lactaatspiegels in relatie tot metforminegebruik, nierfunctie, leverfunctie en leukocytenaantal

N.R.G. Drabbe, E.A. van Dijk, A.C. de Visser en P.D. van der Linden

Kernpunten

- De contra-indicaties voor metforminegebruik worden in de praktijk veelal genegeerd.
- Over het causale verband tussen metforminegebruik en lactaatacidose bestaat veel discussie.
- Retrospectief onderzoek toont aan dat metformine geen determinant is voor lactaatacidose.
- Tussen verslechterde nier- en leverfunctie en lactaatacidose bestaat een duidelijke relatie.
- Er lijkt geen reden metformine te onthouden aan patiënten met een creatinineklaring ≤ 40 ml/min per $1,73$ m².

Bij patiënten met verminderde nierfunctie blijven doseringsaanpassingen vaak achterwege. Uit eigen retrospectief onderzoek blijkt dat vooral orale antidiabetica, metformine in het bijzonder, vaak onjuist worden voorgeschreven in relatie tot de nierfunctie [1, 2]. Metformine is de eerste keus bij behandeling van diabetes mellitus type 2, zeker bij zwaarlijvigheid. Volgens de IB-tekst van Glucophage is metformine echter gecontraïndiceerd bij een serumcreatininespiegel van 135 (mannen) of 110 $\mu\text{mol/liter}$ (vrouwen) of hoger, overeenkomend met een creatinineklaring van circa 40 ml/min, leverinsufficiëntie en hartfalen.

Uit de literatuur blijkt dat er vaak geen rekening wordt gehouden met de contra-indicaties voor metforminegebruik [3-6]. De reden voor deze contra-indicaties is het vermeende causale verband tussen metforminegebruik en lactaatacidose, dat met name bij verminderde nierfunctie ernstige tot zelfs fatale gevolgen kan hebben [4]. Dit verband is echter niet onomstotelijk gelegd [7, 8]. In de desbetreffende onderzoeken zijn patiënten met een contra-indicatie voor metformine vaak geëxcludeerd [9, 10] of werd de nierfunctie buiten beschouwing gelaten [8].

Aangezien in de dagelijkse praktijk metformine toch vaak wordt voorgeschreven aan patiënten met een verminderde nierfunctie, is een retrospectieve analyse opgezet om het vóórkomen van lactaatacidose bij deze categorie patiënten te onderzoeken.

Methoden

Voor dit onderzoek zijn, van 1997 t/m 2004, van vier ziekenhuizen medicatiegegevens en klinisch-laboratoriumuitslagen gebruikt, afkomstig uit Pharmo-Clinlab en Pharmo-Zexpo van het Pharmo Instituut. Deze records zijn gekoppeld op het individuele niveau van de patiënt. De studiepopulatie bestaat uit alle opname-episodes

Abstract

Elevated lactate concentrations in relation to metformin use, renal function, liver function and leukocytosis. Retrospective case-control study using databases of four Dutch hospitals

Objective

To evaluate the existence of lactic acidosis in relation to metformin use, renal function, and other laboratory parameters.

Design

A multicenter, retrospective case-control study based on clinical-chemical and medication databases.

Methods

The study was performed with data from Pharmo-Clinlab and Pharmo-Zexpo from the Pharmo Institute, containing clinical-chemical and medication data of four Dutch hospitals between 1997 and 2004. The study population consisted of all admission episodes of patients showing at least one lactate concentration. From these records ($n = 8421$), patient characteristics and laboratory results were evaluated. Possible associations between lactate concentration and patient variables were studied by multivariate logistic regression.

Results

The occurrence of lactic acidosis does not differ between metformin users and non-metformin users, irrespective of renal function [odds ratio (OR) 1.10; 95 % confidence interval (CI₉₅) 0.52-2.32]. Renal impairment ($\text{CrCl} \leq 40$ ml/min per 1.73 m²) is a major determinant (OR 4.76; CI₉₅ 3.35-6.75) for the occurrence of lactic acidosis. Hepatic impairment ($\text{ASAT} \geq 35$ U/l; $\text{ALAT} \geq 45$ U/l) is a second major determinant (respectively OR 4.64; CI₉₅ 3.24-6.63; OR 1.70; CI₉₅ 1.22-2.39), followed by leukocytosis ($\geq 20 \cdot 10^9$ U/l; OR 2.51; CI₉₅ 1.71-3.69).

Conclusion

Despite several case reports suggesting a causal relationship between metformin use and lactic acidosis, this association was not confirmed in our study. A relation was found between lactic acidosis and worsening renal and hepatic function and leukocytosis.

Metformin can be used in patients with a $\text{CrCl} \leq 40$ ml/min per 1.73 m². Regardless metformin use, lactate concentrations should be monitored in deteriorating renal and hepatic function.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(5):114-117.

van opgenomen patiënten waarin minimaal één lactaatspiegel is bepaald (tabel 1 vermeldt de parameters). De database bevat in totaal 8421 opname-episodes. Patiënten jonger dan 18 jaar en patiënten van wie geen nierfunctie kon worden bepaald zijn geëxcludeerd.

Tabel 1**Gegevens die zijn vastgelegd in de database**

Instellingsnummer	patiëntnummer	opnamenummer
Geslacht (m/v)	geboortedatum	
Opnamedatum	ontslagdatum	
Opnamediagnose (LMR)		
Datum lactaatspiegel	lactaatspiegel	
Metforminegebruik (ja/nee)	start- + stopdatum metformine	dosering metformine
ALAT (ja/nee)	datum ALAT-spiegel	ALAT-spiegel
ASAT (ja/nee)	datum ASAT-spiegel	ASAT-spiegel
Chloride (ja/nee)	datum chloridewaarde	chloridewaarde
CRP (ja/nee)	datum CRP-waarde	CRP-waarde
GGT (ja/nee)	datum GGT-waarde	GGT-waarde
Glucose (ja/nee)	datum glucosewaarde	glucosewaarde
Bicarbonaat (ja/nee)	datum bicarbonaatwaarde	bicarbonaatwaarde
Kalium (ja/nee)	datum kaliumwaarde	kaliumwaarde
Creatinine (ja/nee)	datum creatinewaarde	creatinewaarde
Leukocyten (ja/nee)	datum leukocytenwaarde	leukocytenwaarde
Natrium (ja/nee)	datum natriumwaarde	natriumwaarde
pH (ja/nee)	datum pHwaarde	pH-waarde
Ureum (ja/nee)	datum ureumwaarde	ureumwaarde

Gegevens berekend uit database

Leeftijd patiënt (jaren)
 Creatinineklaring (ml/min per 1,73 m²) [◇]
 Opnameduur

[◇] De creatinineklaring is berekend met behulp van Jelliffe I [11].

De frequentie van lactaatacidose bij gelijktijdig metforminegebruik werd onderzocht door middel van een retrospectieve, geneste case-controlstudie. Een opname-episode van een patiënt waarin een lactaatspiegel ≥ 5 mmol/l met een $\text{pH}_{\text{art}} \leq 7,35$ wordt gemeten, wordt gedefinieerd als case. Controles zijn de patiëntepisodes waarin lactaatspiegels zijn gemeten die in het referentiegebied vallen (1-1,8 mmol/l). Om te kunnen nagaan of bij patiënten met lactaat-accumulatie (1,8-5 mmol/l) associaties zijn die overeenkomen met die bij de patiënten met lactaatacidose, is hiervan een tweede groep cases gedefinieerd.

Om een associatie tussen lactaatacidose en metforminegebruik of andere risicofactoren te bepalen, zijn odds ratio's (OR's) berekend met 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95). Met logistische regressie is gecorrigeerd voor andere aanwezige risicofactoren. Alle statistische analyses zijn uitgevoerd met behulp van het softwareprogramma SPSS.

Resultaten

In de database bevinden zich 247 opname-episodes van metforminegebruikers. In deze subpopulatie zijn 24 gevallen van een lactaatacidose, treedt bij 113 gevallen lactaataccumulatie op en is in 70 gevallen sprake van een normaal lactaatgehalte. De resterende 40 metforminegebruikers met een lactaatspiegel $< 1,0$ mmol/l of ≥ 5 mmol/l zonder $\text{pH}_{\text{art}} \leq 7,35$ worden buiten beschouwing gelaten. Er wordt een significant verschil gevonden in lactaatacidose tussen metforminegebruikers met een slechte klaring en metforminegebruikers met een klaring > 40 ml/min per 1,73 m² (gecorrigeerde OR 7,94; BI95 1,40-45,06). Voor de lactaataccumulatie wordt dit verschil niet gevonden (gecorrigeerde OR 1,53; BI95 0,66-3,52). De subpopulatie van niet-metforminegebruikers met een slechte nierfunctie heeft een grotere kans op lactaatacidose dan de niet-metforminegebruikers met een klaring > 40 ml/min per 1,73 m² (gecorrigeerde OR 4,78; BI95 3,35-6,28). Indien de nierfunctie buiten beschouwing wordt

Tabel 2

Analyses met behulp van odds ratio's (samengevat)

	Normaal lactaat n (%)	Lactaatacidose n (%)	gecorrigeerde OR (BI95) \diamond	Lactaataccumulatie n (%)	gecorrigeerde OR (BI95) \diamond
Gehele populatie					
Metforminegebruik					
• ja	70 (3,3)	24 (4,0)	1,10 (0,52-2,32)	113 (4,5)	1,46 (0,79-2,18)
• nee	2047 (96,7)	573 (96,0)		2415 (95,5)	
Creatinineklaring					
• ≤ 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$	649 (30,7)	419 (70,2)	4,76 (3,35-6,75)	997 (39,4)	1,13 (0,93-1,36)
• > 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$	1468 (69,3)	178 (29,8)		1531 (60,6)	
Ureum					
• > 7 mmol/l	1110 (58,2)	475 (81,6)	1,66 (1,15-2,39)	1602 (67,2)	1,37 (1,17-1,60)
• 3-7 mmol/l	797 (41,8)	107 (18,4)		781 (32,8)	
ALAT					
• ≥ 45 E/l	493 (24,3)	313 (53,2)	1,70 (1,22-2,39)	834 (33,8)	1,19 (0,95-1,48)
• < 45 E/l	1537 (75,7)	275 (46,8)		1632 (66,2)	
ASAT					
• ≥ 35 E/l	743 (36,6)	447 (76,3)	4,64 (3,24-6,63)	1254 (51,0)	1,55 (1,28-1,88)
• < 35 E/l	1287 (63,4)	139 (23,7)		1206 (49,0)	
GGT					
• ≥ 50 E/l	678 (34,4)	241 (42,2)	0,78 (0,58-1,06)	921 (38,8)	1,02 (0,68-1,22)
• < 50 E/l	1295 (65,6)	330 (57,8)		1453 (61,2)	
Leukocytenaantal					
• $\geq 20 \cdot 10^9$ E/l	182 (8,7)	117 (19,8)	2,51 (1,71-3,69)	363 (14,5)	1,61 (1,26-2,06)
• $< 20 \cdot 10^9$ E/l	1920 (91,3)	474 (80,2)		2148 (85,5)	
CRP					
> 20 mg/l	921 (72,0)	282 (77,3)	0,75 (0,53-1,06)	1140 (71,5)	0,79 (0,66-0,95)
≤ 20 mg/l	359 (28,0)	83 (22,7)		454 (28,5)	
Leeftijd					
• > 70 jaar	1032 (48,7)	342 (57,3)	0,77 (0,57-1,05)	1313 (51,9)	0,98 (0,83-1,15)
• ≤ 70 jaar	1085 (51,3)	255 (42,7)		1215 (48,1)	
Geslacht					
• man	913 (43,1)	244 (40,9)	1,17 (0,88-1,55)	1068 (42,2)	0,97 (0,83-1,14)
• vrouw	1204 (56,9)	353 (59,1)		1460 (57,8)	
Subpopulatie metforminegebruikers					
Klaring					
• ≤ 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$	25 (35,7)	19 (79,2)	7,94 (1,40-45,06)	54 (47,8)	1,53 (0,66-3,52)
• > 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$	45 (64,3)	5 (20,8)		59 (52,2)	
Subpopulatie niet-metforminegebruikers					
Klaring					
• ≤ 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$	624 (30,5)	400 (69,8)	4,78 (3,35-6,82)	943 (39,0)	1,13 (0,93-1,37)
• > 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$	1423 (69,5)	173 (30,2)		1472 (61,0)	
Subpopulatie klaring ≤ 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$					
Metforminegebruik					
• ja	25 (3,9)	19 (4,5)	1,16 (0,49-2,76)	54 (5,4)	1,63 (0,88-3,01)
• nee	624 (96,1)	400 (95,5)		943 (94,6)	

\diamond De OR's zijn gecorrigeerd voor metforminegebruik, creatinineklaring, ureum, ALAT, ASAT, GGT, leukocytenaantal, CRP, leeftijd en geslacht. Significante OR's zijn vetgedrukt weergegeven.

gelaten, wordt geen relatie gevonden tussen metforminegebruik en lactaatacidose (gecorrigeerde OR 1,10; BI95 0,52-2,32). Er zijn 2501 opname-episodes met patiënten met een klaring ≤ 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$. In de populatie van patiënten met een klaring ≤ 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$ is geen verschil gevonden in lactaatacidose tussen patiënten die metformine gebruiken en patiënten die geen metformine gebruiken (gecorrigeerde OR 1,16; BI95 0,49-2,76). Patiënten die metformine gebruiken hebben geen slechtere nierfunctie dan patiënten die geen metformine gebruiken (OR 1,13; BI95 0,86-1,48).

Naast de mogelijke associatie tussen metforminegebruik en lactaatacidose zijn andere associaties onderzocht. Voor de klinisch-chemische parameters aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT), ureum, gammaglutamyltransferase (GGT), leukocytenaantal en C-reactief proteïne (CRP) is nagegaan waar de grens tussen normale en afwijkende waarden ligt. Deze komen alle overeen met de algemene referentiewaarden [12]. Klaring, ureum, ALAT, ASAT en leukocytenaantal blijken een significante invloed te hebben op lactaatacidose. Voor de lactaataccumulatie hebben ureum, ASAT, CRP en leukocytenaantal een significante invloed. Tabel 2 geeft de diverse OR's.

Beschouwing

Dit onderzoek laat zien dat zowel metforminegebruikers als niet-metforminegebruikers met een slechte nierfunctie, een grotere kans hebben op lactaatacidose dan patiënten met een creatinineklaring > 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$.

Als uitsluitend naar de populatie met een slechte nierfunctie wordt gekeken (creatinineklaring ≤ 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$), is er geen verschil in de kans op lactaatacidose of lactaataccumulatie tussen de metforminegebruikers en de niet-metforminegebruikers. Ook is aangetoond dat, als de nierfunctie buiten beschouwing wordt gelaten, lactaatacidose en -accumulatie even vaak optreden bij metforminegebruikers als bij niet-metforminegebruikers.

Er is een duidelijke relatie gevonden tussen een verminderde nierfunctie en het risico op lactaatacidose. Dezelfde relatie is gevonden voor een verminderde leverfunctie. Een hoog leukocytenaantal en een hoog CRP zijn beide risicofactoren voor het optreden van lactaatacidose. Aangezien beide infectieparameters zijn, is dit te verwachten.

De belangrijkste parameters voor het risico op lactaatacidose zijn slechte nierfunctie, slechte leverfunctie en hoog leukocytenaantal. Voor de lactaataccumulatie spelen ook nierfunctie, leverfunctie en leukocytenaantal een rol, al lijkt de rol van een creatinineklaring ≤ 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$ hier geen rol te spelen.

Beperkingen

Retrospectief onderzoek, dat noodzakelijk is bij een lage incidentie (volgens de literatuur 2,4 tot 10 gevallen van lactaatacidose per 100.000 patiëntjaren) heeft als nadeel dat niet alle patiëntgegevens bekend zijn [7]. Het onderzoek is een momentopname, zodat onbekend is hoelang de patiënt al metformine gebruikt en of er doseringsaanpassingen zijn geweest. Aangezien de gegevens geanonimiseerd zijn aangeleverd, kan de co-morbiditeit niet worden achterhaald. Eventuele intraveneuze contrasttoediening wordt niet geregistreerd in Pharmo-Zexpo en kan dus niet worden achterhaald.

Conclusies

Tussen metforminegebruik en lactaatacidose is geen relatie gevonden. Er is wel een duidelijke relatie tussen nierfunctie en lactaatacidose, evenals tussen leverfunctie en lactaatacidose. Er lijkt geen reden te zijn metformine te onthouden aan patiënten met een creatinineklaring ≤ 40 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$, hetgeen ook dagelijkse praktijk is in de ziekenhuispopulatie. Deze conclusie sluit aan op eerdere publicaties [7-9] die al hebben geconcludeerd dat er geen eenduidige relatie lijkt te zijn tussen metforminegebruik en lactaatacidose. Nader onderzoek naar de voorspellende waarde van de stijging van lactaatspiegels is gewenst. Omdat lactaatacidose zeer ernstige gevolgen kan hebben, verdient het aanbeveling bij iedere patiënt met een verslechtering van nier- en/of leverfunctie de lactaatspiegel te monitoren. Dit is onafhankelijk van de diagnose diabetes mellitus of het gebruik van metformine.

N.R.G. Drabbe: ziekenhuisapotheker (ten tijde van het onderzoek in opleiding);

E.A. van Dijk: ziekenhuisapotheker; dr. A.C. de Visser: epidemioloog, wetenschapsbureau; VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, Venlo.

Dr. P.D. van der Linden: ziekenhuisapotheker, Pharmo Instituut, Utrecht; Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag.

Correspondentie: mevr. drs. N.R.G. Drabbe, Apotheek VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, Venlo, ndrabbbe@viecuri.nl.

Gebaseerd op de registratielezing van N.R.G. Drabbe.

De auteurs danken de vier deelnemende ziekenhuizen aan Pharmo-Clinlab en Pharmo-Zexpo voor het beschikbaar stellen van klinisch-farmaceutische en klinisch-chemische gegevens voor dit onderzoek.

LITERATUUR

- 1 van Dijk EA, Drabbe NRG, Kruijtbosch M, de Smet PAGM. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann Pharmacother.* 2006;40(7-8):1254-60.
- 2 van Dijk EA, Drabbe NRG, Kruijtbosch M, de Smet PAGM. Dosage adjustments according to renal function at discharge: a comparison of 3 hospitals. *Ann Pharmacother.* 2006;40(12):2276-7.
- 3 IB-tekst Glucophage. Amsterdam: Merck; 2003.
- 4 Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, et al. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med.* 2002;162:434-7.
- 5 Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1997;20:925-8.
- 6 Long CL, Raebel MA, Price DW, Magid DJ. Compliance with dosing guidelines in patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother.* 2004;38:853-8.
- 7 Stades AME, Heikens JT, Erkelens DW, et al. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med.* 2004;255:179-87.
- 8 Brown BJ, Pedula K, Barzilay J, et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:1659-63.
- 9 Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus, systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163:2594-602.
- 10 Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care.* 1999;22(6):925-7.
- 11 Jelliffe RW. Estimation of creatinine clearance when urine cannot be collected. *Lancet.* 1971;1(7706):975-6.
- 12 Diagnostisch kompas. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2003.