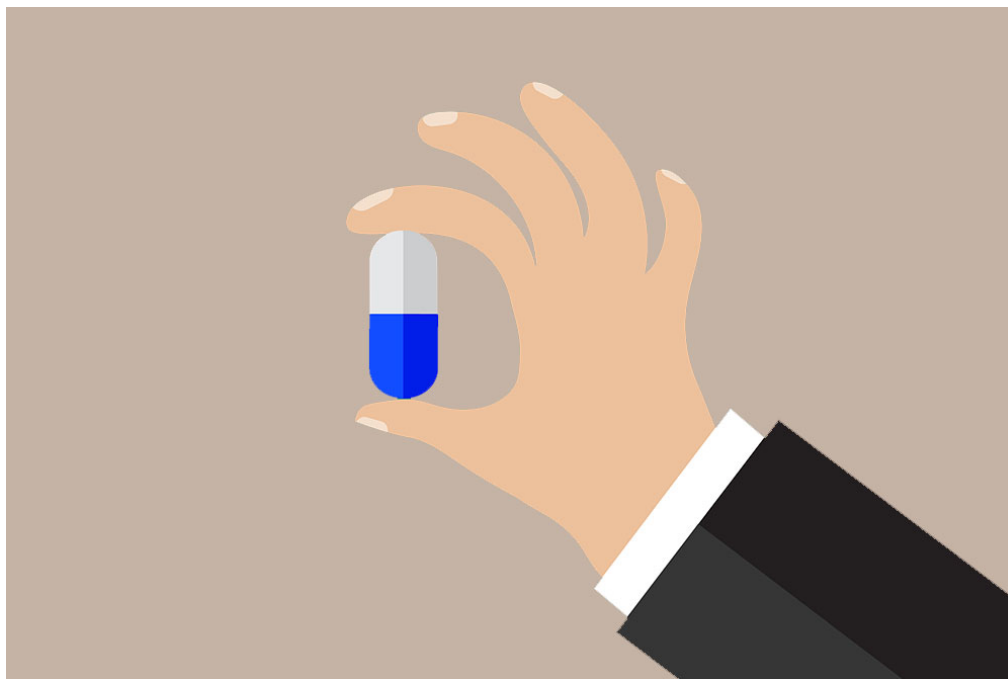


## Metformiini ja maitohappoasidoosi – varo viinaa!

Annikka Kalliokoski



Fimean haittavaikutusrekisteriin ilmoitetaan metformiinin käytön yhteydessä keskimäärin kuudesta maitohappoasidoosista vuosittain. Runsas alkoholin käyttö on tavallisin ilmoituksissa mainittu vaaratekijä. Maitohappoasidoosi on harvinainen mutta vaarallinen haittavaikutus.

Diabeteslääke metformiinin käytön yhteydessä todetusta maitohappoasidoosista on ilmoitettu Fimean haittavaikutusrekisteriin 2000-luvun alusta lähtien yhteensä 28 kertaa (**taulukko 1**). Ilmoituksista 12 tuli samasta keskussairaalaista. Kyseessä ei liene paikallinen maitohappoasidoosiepidemia, vaan haittavaikutusten ilmoittajien valppaus.

**Taulukko 1. Metformiinin käytön yhteydessä ilmoitetut maitohappoasidoosit Fimean haittavaikutusrekisterissä.**

• Yhteensä 28 ilmoitusta.
• Miehiä 17 ja naisia 11. Iän mediaani 61 vuotta (45–79).
• Oireina mainittiin muun muassa epämääräisiä vatsakipuja, pahoinvointia, yleistilan laskua, väsymystä, hengenahdistusta ja tajunnantason laskua.
• Arteriaveren pH:n mediaani oli 6,78 (6,38–7,19) ja laktaattipitoisuuden mediaani 24 mmol/l (4,4–30 mmol/l).
• Metformiinipitoisuuden vaihteluväli oli 1,1–76 mg/l (hoitoalue 1–4 mg/l).
• Plasman kreatiniinipitoisuus oli normaali yhdellä potilaalla, 100–200 µmol/l neljällä potilaalla, 201–300 µmol/l kuudella potilaalla ja yli 300 µmol/l yhdeksällä potilaalla.
• Keinomunuaishoitoa (hemofiltratio tai dialyysi) tarvitsi 16 potilasta.
• Kuusi potilasta menehtyi haittavaikutukseen.
• Metformiiniannos oli useimmiten ollut 2–3 grammaa vuorokaudessa.
• Yhdessä ilmoituksessa mainittiin, ettei potilaalla ollut muita maitohappoasidoosin vaaratekijöitä, seitsemässä ilmoituksessa ei ollut mainintaa vaaratekijöistä.
• Potilaista 20:llä mainittiin jokin vaaratekijä, joista tavallisin oli (runsas) alkoholin käyttö (16 potilasta).

Ilmoitukset on kerätty vuoden 2000 alusta lähtien vuoden 2011 helmikuun puoliväliin. Kaikissa ilmoituksissa ei ole kerrottu kaikkia tietoja, esimerkiksi metformiinipitoisuus oli mainittu vain kymmenessä ilmoituksessa.

Maitohappoasidoosissa plasman maitohappo- eli laktaattipitoisuus on suurentunut (yli 5 mmol/l) ja potilas on asidoottinen eli pH on laskenut. Haittavaikutustietokantaan ilmoitetuissa tapauksissa mainitut laktaattipitoisuudet olivat huomattavan korkeita (mediaani 24 mmol/l) ja potilaat olivat selvästi asidoottisia (pH:n mediaani 6,78).

Munuaistoiminnan tasosta hoitoon tullessa oli maininta 20 ilmoituksessa. Useimmiten plasman kreatiniinipitoisuus oli suurentunut. Yleensä ilmoituksissa ei ollut tietoa siitä, oliko potilailla jo aiemmin ollut munuaisten toimintahäiriö. Varsinkin iäkkäämillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla munuaisten vajaatoimintaa esiintyy yleisesti ja siksi heidän kreatiniinipuhdistumaansa tulisi seurata erityisen huolellisesti metformiinihoidon aikana. Munuaistoiminta lienee useimmissa tapauksissa äkillisesti huonontunut merkittävästi eri tekijöiden, kuten elimistön kuivumisen vuoksi. Kuivumiseen johti esimerkiksi oksentelu, ripulointi tai syömättömyys.

Metformiini poistuu elimistöstä muuttumattomana munuaisten kautta, joten munuaisten vajaatoiminnassa metformiini voi kumuloitua elimistöön. Metformiinipitoisuus oli mainittu kymmenessä ilmoituksessa ja se vaihteli välillä 1,1–76 mg/l ollen useimmissa tapauksissa reippaasti yli hoitoalueen ylärajan (4 mg/l). Keinomunuaishoidon avulla voidaan elimistöstä poistaa sekä metformiinia että laktaattia.

### **Runsas alkoholin käyttö tavallisin vaaratekijä**

Metformiinin lisäksi muita maitohappoasidoosin vaaratekijöitä mainittiin 20 ilmoituksessa ja tavallisimmin kyseessä oli runsas alkoholin käyttö (16 ilmoituksessa). Runsas alkoholin käyttö voi lisätä maitohapon kertymistä elimistöön. Parilla potilaalla oli maksakirroosi. Maksan vajaatoiminta saattaa häiritä maitohapon poistumista elimistöstä.

Munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyydestä ennen sairaalaan joutumista ei useimmiten ollut tietoa, kuten yllä kuvataan. Osalla potilaista mainittiin kudosten hapenpuutteeseen johtavia tekijöitä, kuten alhainen verenpaine, sydämen vajaatoiminta, keuhkojen toimintahäiriö tai valtimosairaus.

Ilmoitusten tiedot eivät ole täydellisiä altistavien tekijöiden osalta. Annettujen tietojen perusteella ei voi tehdä päätelmiä siitä, kuinka hyvin valmisteyhteenvedoissa mainitut metformiinin vasta-aiheet otetaan huomioon käytännössä.

### **Ilman vaaratekijöitä metformiini hyödyllinen**

Metformiinin ja maitohappoasidoosin yhteys kuuluu joidenkin mielestä lähinnä lääketieteen perinnetarustoon. On väitetty, että metformiinin kanssa samaan biguanidi-lääkeluokkaan kuuluvan fenformiinin markkinoilta poistaminen 1970-luvulla suurentuneen maitohappoasidoosin vaaran vuoksi olisi turhaan heittänyt varjon myös metformiinin ylle.

Vuonna 2010 julkaistun Cochrane-katsauksen mukaan ei ollut näyttöä siitä, että metformiiniin liittyisi lisääntynyt maitohappoasidoosin vaara tai noussut laktaattipitoisuus verrattuna muihin hyperglykemian lääkehoitoihin. Meta-analyysiin otettiin suurelta osin valikoituja tutkimuspotilaita, joten tulosta ei voi suoraan yleistää kaikkiin metformiinia saaviin potilaisiin.

Olennaista on välttää tilanteita, joissa potilaalla on metformiinin lisäksi maitohappoasidoosille altistavia vaaratekijöitä. Vaikka vasta-aiheita ei olisi lääkehoidon alussa, voi niitä ilmaantua hoidon jatkuessa. Äkillisissä, maitohappoasidoosin vaaraa lisäävissä sairastumisissa pitää metformiinin käyttö lopettaa.

Kansainvälisessä kirjallisuudessa ei kiinnitetä suurta huomiota runsaan alkoholin käytön vaarallisuuteen metformiinin yhteydessä, joten se saattaa olla suomalainen erityispiirre. Metformiini ei sovi juopottelun aikana. Toisaalta hyperglykemian lääkehoitovaihtoehdot ovat alkoholistilla vähissä. Insuliinit ja sulfonyyliureat eivät ole hypoglykemiariskin vuoksi suositeltavia.

### **Onko maitohappoasidoosien määrä lisääntynyt?**

Fimean haittavaikutusrekisteriin saatiin metformiinin käytön yhteydessä todetuista maitohappoasidooseista 2000-luvun alkuvuosina 0–2 ilmoitusta vuodessa. Vuosina 2008–2010 ilmoituksia saatiin kuusi vuodessa ja vuoden 2011 alusta helmikuun puoliväliin mennessä kolme.

Ilmoitusten lukumäärän lisääntyminen voi johtua lisääntyneestä ilmoitusaktiivisuudesta tai todellisesta maitohappoasidoosien määrän lisääntymisestä, mikä voisi liittyä metformiinin käytön yleistymiseen.

Diabeteksen Käypä hoito -ohjeen mukaan metformiinilääkitys aloitetaan tyypin 2 diabetesta sairastaville elintapamuutosten lisäksi jo siinä vaiheessa, kun diagnoosi on tehty. Vuonna 2009 metformiinia käyttikin 77 % diabeteslääkkeitä ostaneista tyypin 2 diabeetikoista joko ainoana lääkkeenä tai lääkeyhdistelmässä, kun vastaava osuus oli 64 % vuonna 2004.

Haittavaikutusrekisterin ilmoitusten perusteella ei voi laskea maitohappoasidoosin yleisyyttä metformiinia saaneilla potilailla. Eri tutkimusten perusteella haitan ilmaantuvuus olisi 1–15 tapausta sataatuhatta potilasvuotta kohden.

*Artikkeli julkaistu verkkolehdessä 10.3.2011*

#### **Annikka Kalliokoski**

LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Fimea

#### **KIRJALLISUUTTA**

Järveläinen H ja Rönnemaa T Metformiini ja maitohappoasidoosi – totta vai tarua? Duodecim 2008; 124: 1071–3.

Kalliokoski A, ym. Tyypin 2 diabeteksen lääkehoito vuosina 2004–2009 Suom Lääkäril 2010; 2411–3.

Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin. Incidence, management and prevention. Drug Saf 2010; 33: 727–40.

Reinikainen M, ym Vinkistä vihiä: Vaikea laktaattiasidoosi. Duodecim 2008; 124: 2487–8.

[Salpeter SR, ym. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library 2010, Issue 4. >](#)

[Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin Suomen sisätautilääkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton lääkarineuvoston asettama työryhmä Diabeteksen Käypä hoito -suositus. Päivitetty 15.9.2009. >](#)

Varpula M, ym. Käypä hoito ei käy kaikille – metformiini ja maitohappoasidoosi Duodecim 2008; 124: 1128–32.