

GFR-gränsen har sänkts för metformin vid typ 2-diabetes

NYA REKOMMENDATIONER VID NEDSATT NJURFUNKTION OCH UNDERSÖKNING MED JODKONTRASTMEDEL

Metformin har funnits tillgängligt under lång tid och rekommenderas som första linjens behandling vid diabetes mellitus typ 2. Det används också vid polycystiskt ovariesyndrom för att stimulera ovulation [1, 2].

Medlet verkar genom att öka känsligheten för insulin och minska leverns produktion av glukos genom glukoneogenes. Metformin är inte proteinbundet och utsöndras via njurarna med såväl glomerulär filtration som tubulär sekretion. Metformin är en katjon och transporteras därför över membran av speciella proteiner (organiska katjontransportörer) som finns i njurtubuli men även i tarm och lever [3] och som påverkas av genetisk polymorfi.

Sänkt GFR-gräns för metforminbehandling

Doseringen av metformin bör anpassas till njurfunktion uttryckt som GFR. Längre ansågs 60 ml/min/1,73 m² kroppsytta vara en gräns under vilken metforminbehandling var olämplig. Mer rimligt är att anpassa dosen efter njurfunktionen och att reducera den efter hand som GFR minskar, vilket vi föreslog 2009 [4].

Under 2016 har Food and Drug Adminis-



Gunnar Sterner, docent, kliniken för njurmedicin
● gunnar.sterner@skane.se



Anders Frid, med dr, endokrinologiska kliniken; båda Skånes universitetssjukhus, Malmö; båda adjungerade till Svensk urologisk förening kontrastmedelsgrupp som representanter för Svensk njurmedicins förening respektive Svensk förening för diabetologi

TABELL 1. Skillnaden mellan kroppsytarelaterat och absolut GFR-värde för en storvuxen man och en liten kvinna.

	Kroppsytta, m ²	Relativ GFR, ml/min/1,73 m ²	Absolut GFR, ml/min
● Storvuxen man (190 cm, 110 kg)	2,38	29	41
● Liten kvinna (150 cm, 50 kg)	1,43	30	25

tration (FDA) i USA [5] och även den europeiska läkemedelsmyndigheten, European Medicines Agency (EMA) [6] dragit slutsatsen att ett GFR-värde på 30 är en lämplig nedre gräns för behandling med metformin. Medan FDA anger ett relativt GFR-värde i ml/min/1,73 m² kroppsytta anger EMA en absolut GFR-nivå i ml/min som gräns.

De nya behandlingsriktlinjerna innebär en anpassning till rådande situation, dvs att ett stort antal patienter redan behandlas med metformin trots sänkt njurfunktion. Vid GFR-värde mellan 30 och 45 ml/min bör dygnsdosen vara högst 500-1 000 mg.

Relativ eller absolut GFR som gräns

Vid dosering av läkemedel som i stor utsträckning utsöndras genom glomerulär filtration bör given totaldos av ett läkemedel om möjligt anpassas till patientens njurfunktion, dvs absolut GFR uttryckt som ml/min, vilket anger individens glomerulära eliminationskapacitet [7]. Tabell 1 visar skillnaden mellan relativt och absolut GFR-värde för en storvuxen man respektive en liten kvinna.

En behandlingsgräns satt som relativt GFR-värde innebär att den storvuxne mannen skulle diskvalificeras för behandling med metformin trots att han med marginal befinner sig på rätt sida om gränsen. En motsatt situation gäller för en liten kvinna vars låga absoluta GFR-värde kontraindicerar behandling med metformin. Detta framkommer inte om ett relativt GFR-värde används. Enda undantaget för denna princip är om doseringen sker

strikt per kg kroppsvikt. Då ska dosen/kg anpassas till relativ GFR i ml/min/1,73 m².

GFR kan skattas baserat på plasmakreatinin, ålder och kön med hjälp av den reviderade Lund-Malmö- eller CKD-EPI-formeln (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [8-11]. Eftersom formelerna primärt anger relativ GFR, bör man

»I samband med undersökningar med intravaskulära jodkontrastmedel bör metformin tillfälligt seponeras då GFR understiger 45 ml/min ...«

korrigera för kroppsytan för att få ett absolut värde vid dosering av metformin (absolut GFR = relativ GFR × kroppsytta/1,73 m²). Det kan enkelt göras via www.egfr.se/egfrse.html och är speciellt motiverat vid starkt avvikande kroppsmaått.

Enligt en SBU-rapport 2013 [12] och en senare studie [13] ger skattningar av GFR baserade på både kreatinin och cystatin C högre noggrannhet än om enbart en av plasmamarkörerna används. SBU:s litteraturoversikt visade också att endogen kreatininclearance överskattar GFR och bör utmönstras [14]. Cockrofts och Gaults klassiska formel från 1976, som baseras på endogen kreatininclearance och icke-standardiserad kreatininmetod, ger

HUVUDBUDSKAP

- Metformin utsöndras enbart renalt och kan användas ned till ett GFR-värde på 30 ml/min, under förutsättning att dosen justeras efter aktuell njurfunktion.
- Enligt nya rekommendationer ska metformin sättas ut inför undersökningar med jodkontrastmedel endast när GFR-värdet understiger 45 ml/min, dvs gränsen då risken för allvarlig kontrastmedelsnefropati anses öka.
- Bestämning av metformin i serum kan underlätta dosinställning och i efterhand bekräfta fall av laktacidosis orsakade av metformin.

avsevärt sämre noggrannhet än moderna formler (Lund-Malmö och CKD-EPI) baserade på numera standardiserade kreatinin- och cystatin C-metoder [12].

Nytt om jodkontrastmedel och metformin

Metformin är inte nefrotoxiskt men kan ansamlas i kroppen vid kraftig nedsättning av njurfunktionen, t ex som ett resultat av kontrastmedelsinducerad njurskada. Höga plasmahalter av metformin kan då ge upphov till laktacidosis (laktat >5 mmol/l och pH <7,35), som är ett allvarligt tillstånd med hög mortalitet. Rutinen har därför i många år varit att metformin rutinmässigt sätts ut i samband med radiologiska undersökningar/interventioner med intravaskulära jodkontrastmedel. Först sedan ett kreatininvärde kontrollerats efter undersökningen har patienten kunnat återuppta metforminbehandlingen.

Nya litteraturstudier har emellertid visat att laktacidosis efter kontrastmedelstillförelse är extremt sällsynt [6]. Laktacidosis ses dock fortfarande vid enstaka tillfällen hos patienter som på grund av dehydrering, ofta i kombination med blodtrycks-sänkande läkemedel, utvecklade akut njursvikt.

Laktacidosis kan också utvecklas av annan orsak än metformin hos patienter som behandlas med metformin, t ex nedsatt elimination av laktat (leverinsufficiens och alkoholmissbruk) eller ökad anaerob metabolism (hjärtinsufficiens, ischemi, chock, lunginsufficiens och sepsis) [15, 16].

I en svensk undersökning fann man under en 2-årsperiod tre fall av laktacidosis per 10 000 patientår hos metforminbehandlade diabetiker, varav ett var säkert, ett sannolikt och ett sannolikt inte var inducerat av metformin [17]. Inget av fallen uppkom i samband med undersökning med jodkontrastmedel.

Nya rekommendationer

Eftersom metformininducerad laktacidosis är extremt sällsynt i samband med jodkontrastmedel har Svensk uroradiologisk förenings (SURF) kontrastmedelsgrupp i samarbete med Svensk njurmedicinsk förening och Svensk förening för diabetologi modifierat rekommendationerna avseende utsättning av metformin vid dylika undersökningar.

Eftersom risk för allvarig kontrastmedelsinducerad njurskada anses föreligga först vid GFR <45 ml/min, behöver metformin tillfälligt sättas ut först under denna gräns [18] eller om ytterligare icke-renala riskfaktorer än enbart diabetes föreligger. Detta innebär att flertalet metforminbehandlade patienter som ska

genomgå undersökning med jodkontrastmedel inte behöver upphöra med behandlingen.

När risk för akut njurskada av andra orsaker än kontrastmedel eller när andra riskfaktorer för laktacidosis föreligger i anslutning till undersökning med jodkontrastmedel har i första hand remittenten ansvar för eventuellt utsättande av metforminbehandlingen.

Behandlingen behöver inte i något fall avbrytas vid användning av kontrastmedel för magnetisk resonanstomografi i standarddoser.

Noterbart är att EMA [19] fortfarande anser att metformin ska sättas ut hos alla patienter som undersöks med intravaskulära jodkontrastmedel, medan FDA [5] anger följande indikationer för utsättning:

- GFR under 60 ml/min/1,73 m²
- leversjukdom, alkoholism och hjärtsvikt
- intraarteriella undersökningar med jodkontrastmedel.

American College of Radiology (ACR) [20] rekommenderar till skillnad från EMA och FDA att metformin ska sättas ut vid arteriella kateteriseringar där risk för atermatösa renala embolier föreligger men anser att man inte behöver sätta ut metformin vid GFR ≥30 ml/min/1,73 m² i samband med intravenös administration av jodkontrastmedel. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) tycks i sina kommande reviderade rekommendationer i huvudsak följa ACR:s rekommendationer.

Jämfört med SURF är således den amerikanska (FDA) och europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) rekommendationer mer restriktiva, medan de från ACR och ESUR är mer liberala vad gäller intravenösa injektioner av kontrastmedel men mer restriktiva vid kateterangiografier och -interventioner.

Rutiner för genomförandet av de nya svenska rekommendationerna och hur patient och remittent ska informeras liksom rutiner för kreatininkontroller behöver upprättas lokalt.

Metod för bestämning av metformin i serum

Det är känt att upptaget av metformin i tarmen varierar, sannolikt beroende på polymorfi av organiska katjontransportörer [21]. Därför kan koncentrationsbestämning av metformin i serum vara av värde, speciellt hos patienter med lågt GFR-värde där man överväger fortsatt behandling eller utsättning av preparatet.

Sedan några år finns en metod för detta uppsatt vid Skånes universitetssjukhus i Lund [22]. Metoden, som inte är tillgänglig på jourtid, kan också användas för att be-

kräfta att akut laktacidosis orsakas av metformin. En övre terapeutisk nivå har satts till 15 µmol/l. Denna gräns ska jämföras med metforminkoncentrationer på 300–500 µmol/l vid akut laktacidosis associerad med metforminbehandling.

Ingen risk vid lägre värden än tidigare

Sammanfattningsvis vill vi lyfta fram att metformin utan risk kan användas vid lägre GFR-värde än tidigare men att doseringen kräver en tillförlitlig formel för att estimeras GFR. I samband med undersökningar med intravaskulära jodkontrastmedel bör metformin tillfälligt seponeras då GFR understiger 45 ml/min, vilken är den gräns då risken för allvarlig kontrastmedelsinducerad njurskada anses öka.

Med koncentrationsbestämning av metformin i serum finns möjlighet att försäkra sig om att patienten har ett adekvat upptag i tarmen. Vid GFR-värden omkring 30 ml/min kan behandlingen i vissa fall fortgå efter kontroll av serumnivån och eventuellt ytterligare korrigering av dosen [23].

Information till patienten om att upphöra med behandlingen vid t ex diarré, kräkningar eller dåligt vätskeintag ska alltid ges oberoende av njurfunktion, och informationen bör vara skriftlig. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:E397

REFERENSER

1. Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS). Stockholm: Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG), Arbets- och referensgruppen för endokrinologi; 2008. Rapport nr 58.
2. Strandberg Y, Schmidt J, Dahlgren E. ABC om Polycystiskt ovariesyndrom. Läkartidningen. 2011;108:2726-9.
3. Chen S, Zhou J, Xi M, et al. Pharmacogenetic variation and metformin response. *Curr Drug Metab.* 2013;14(10):1070-82.
4. Frid A, Sterner G, Löndahl M, et al. Metformin i serum. Studieresultat ger grund för preliminära behandlingsrekommendationer. Läkartidningen. 2009;106:428-9.
5. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication. FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. 4 apr 2016 [citerat 31 jan 2018]. www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM494140.pdf
6. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC. Metformin containing medicinal products. EMA/867221/2016. 13 okt 2016 [citerat 31 jan 2018]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metformin_31/WC500218638.pdf
7. Robust cystatin C- and creatinine-based estimates of relative GFR and absolute GFR from relative GFR. Lund: Klinisk kemi, Skånes universitetssjukhus; 2017 [citerat 13 mars 2018]. <http://www.egfr.se/eGFRen.html>
8. Björk J, Jones I, Nyman U, et al. Validation of the Lund-Malmö, Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations to estimate glomerular filtration rate in a large Swedish clinical population. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46(3):212-22.
9. Evans M, van Stralen KJ, Schön S, et al; ERA-EDTA Registry; Swedish Renal Registry Collaboration. Glomerular filtration rate-estimating equations for patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(10):2518-26.
10. Nyman U, Grubb A, Larsson A, et al. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(6):815-24.
11. Björk J, Bäck SE, Ebert N, et al. GFR estimation based on standardized creatinine and cystatin C: a European multicenter analysis in older adults. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(3):422-35.
12. Skattning av njurfunktion. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2013. SBU-rapport nr 214.
13. Björk J, Grubb A, Larsson A, et al. Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: a cross-sectional study in Sweden. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(3):403-14.
14. Soveri I, Berg UB, Björk J, et al; SBU GFR Review Group. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3):411-24.
15. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 2014;312(24):2668-75.
16. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, et al. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int.* 2015;87(2):308-22.
17. Sterner G, Elmståhl S, Frid A. Renal function in a large cohort of metformin treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2012;12(5):227-31.
18. Svensk förening för medicinsk radiologi. Kontrastmedelsrekommendationer. 2017 [citerat 13 mars 2018]. <http://www.sfmr.se/sidor/kontrastmedelsrekommendationer/>
19. European Medicines Agency. Changes to the Product information as approved by the CHMP on 13 October 2016, pending endorsement by the European Commission. Annex III. 13 okt 2016 [citerat 31 jan 2018]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metformin_31/WC500214246.pdf
20. American College of Radiology (ACR). Manual on contrast media. Version 10.3, 2017 [citerat 31 jan 2018]. <http://www.acr.org/quality-safety/resources/contrast-manual>
21. Christensen MM, Brasch-Andersen C, Green H, et al. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(12):837-50.
22. Frid A, Sterner NG, Löndahl M, et al. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: clinical recommendations. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1291-3.
23. Lalau JD, Kaïbaf F, Bennis Y, et al. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care.* 2018;41(3):547-53.

SUMMARY

Treatment with metformin in type 2 diabetes mellitus – new routines when renal function is reduced and in connection with administration of iodine contrast media

Metformin is eliminated through glomerular filtration and tubular secretion in the kidneys. New guidelines recommend use of metformin down to a GFR of 30 mL/min under the condition that the dose is adjusted. As the risk of inducing lactic acidosis is very low in connection with administration of iodine contrast media, new recommendations in Sweden say that metformin must be stopped only when GFR is below 45 mL/min. Determination of metformin levels in serum is useful to guide therapeutic dose when GFR is low but also to confirm that lactic acidosis is caused by metformin.