

# Metformin i serum

## Studieresultat ger grund för preliminära behandlingsrekommendationer



**ANDERS FRID**, med dr, överläkare, endokrinologiska kliniken

Anders.Frid@skane.se

**GUNNAR STERNER**, docent, överläkare, Kliniken för njurmedicin och transplantation.

Båda Universitetssjukhuset

MAS, Malmö

**MAGNUS LÖNDAHL**, specialistläkare, verksamhets-

område endokrinologi och diabetologi

**ELLEN VINGE**, docent, överläkare, klinisk kemi och farmakologi

**ANNE CATO**, biomedicinsk analytiker, klinisk kemi och farmakologi

**ANDERS ANDERSSON** PhD, klinisk kemi och farmakologi; de tre sistnämnda Universitetssjukhuset i Lund

Metformin är indicerat från debut vid diabetes typ 2 [1] och är ett av Sveriges mest använda läkemedel. Magbesvär är vanligt vid insättning, men metformin har för övrigt få allvarliga biverkningar. En biverkning är laktatacidos som ansetts inträffa vid hög koncentration av metformin i serum. Sambandet mellan metformin och laktatacidos är dock inte oomtvistat. Det finns författare som ifrågasätter om det över huvud taget finns ett samband [2]. Endast 79 fall av metforminassocierad laktatacidos har hittills rapporterats till Läkemedelsverket och Giftinformationscentralen, vilket talar för en underrapportering.

Eftersom metformin utsöndras via njurarna med glomerulär filtration och tubulär sekretion har nedsatt njurfunktion länge varit en kontraindikation för behandling med metformin. Den vanligen angivna gränsen i svenska Fass är antingen S-kreatinin 135  $\mu\text{mol/l}$  (samma för båda könen) eller kreatininclearance < 60 ml/min. Ett problem i sammanhanget har varit att det fram till nu inte varit möjligt att tillförlitligt och rutinmässigt analysera halten av metformin i serum.

### Samarbete ledde fram till ny metod

Efter flera fall av metforminassocierad laktatacidos i Malmö skrev två av oss om detta i Läkartidningen [3], och Läkemedelsverket har tagit upp problemet i ett nyhetsbrev [4]. Bland våra beskrivna fall finns även ett fall av avsiktlig överdosering hos en njurfrisk patient, vilket också ledde till laktatacidos. Detta och andra publicerade fall av intoxikationer med metformin har lett oss till slutsatsen att hög halt av metformin i blodet verkligen ger upphov till laktatacidos.

Under arbetet med att kartlägga förekomsten av metforminassocierad laktatacidos stod det klart att en rutinmetod för att mäta halten metformin i blod eller serum skulle vara till stor hjälp i det kliniska arbetet. Detta särskilt som laktatacidos är den vanligast förekommande formen av acidos på sjukhus och oftast har andra orsaker än behandling med metformin: framför allt vävnadsischemi.

Det finns också en utbredd »fingertoppskänsla« bland kliniskt verksam läkare som innebär att man anser att det inte är förenat med stor fara att ge metformin till patienter med nedsatt njurfunktion så länge som det alltid sätts ut i risksituationer, och att det finns potential för att fler personer med dia-

**»Metoden är förhållandevis ny men har ansetts kunna få stort värde inom endokrinologi och läkemedelsanalys.«**

betes skulle kunna få nytta av behandling med metformin.

Kontakter togs med ett kemiskt laboratorium i närområdet, och det visade sig att det i Lund fanns möjlighet att med hjälp av vätskekromatografi/tandemmasspektrometri (liquid chromatography tandem mass spectrometry, LCMSMS, API 4000, Applied Biosystems Inc, Foster City, CA, USA) ta fram en metod för mätning av metformin i serum och blod. Metoden är förhållandevis ny men har ansetts kunna få stort värde inom endokrinologi och läkemedelsanalys [5]. Nyligen har en kinesisk grupp också beskrivit hur metoden kan användas för bestämning av metformin i serum [6]. Efter ett intensivt utvecklingsarbete kunde Klinisk kemi och farmakologi i Lund presentera en kliniskt användbar metod sommaren 2007.

### LCMSMS för analys av metformin i serum eller helblod

För analys av metformin används LCMSMS. Acetonitril tillsätts till proven för att fälla ut proteiner. Efter centrifugering av provet injiceras en del av supernatanten i masspektrometern. I masspektrometerns kromatografiska del separeras metformin från övriga provkomponenter. Efter jonisering av metformin enligt principen elektroprayjonisation och kollision-inducerad fragmentering av metforminmolekylen mäts ett positivt laddat fragment av metformin. Den acetonitril som tillsätts innehåller en bestämd mängd fenformin som mäts parallellt med metformin. Mätvärdet för fenformin används vid beräkningen av metformin för att korrigera för metodologiska variationskällor. Serumkoncentrationer och helblodskoncentrationer fås direkt från masspektrometern medan erythrocytkoncentrationer kan beräknas om även hematokriten för det aktuella provet har mätts.

Den totala analystiden för ett prov är 6 minuter. Nedre gräns för bestämning är 0,05  $\mu\text{mol/l}$ , och svaret är linjärt mellan 0,05 och 125  $\mu\text{mol/l}$ . Prov med högre koncentration än 125  $\mu\text{mol/l}$  späds och analyseras på nytt. Total variationskoefficient för prover mätta under 20 månader är 12 procent vid nivån 3,6  $\mu\text{mol/l}$ , och 6,3 procent vid nivån 33  $\mu\text{mol/l}$  ( $n = 65$ ).

På diabetesmottagningarna vid de endokrinologiska klinikerna i Malmö och Lund har blod tagits för analys av metformin från de blodprov som fastande metforminbehandlade patienter lämnat inför årskontrollen. Proven betraktas som dalvärden inför morgondosen av metformin. Ett prov per patient är taget. Enstaka patienter har diabetes typ 1, men majoriteten

### SAMMANFATTAT

**Halten metformin i serum** kan analyseras med den relativt nya metoden LCMSMS.

**I studien sågs ingen** kliniskt signifikant ackumulering av metformin i serum hos patienter med relativt kraftigt nedsatt njurfunktion.

**Analys av metformin** i serum kan användas som säkerhetsåtgärd vid behandling med metformin av personer med nedsatt njurfunktion.

**Fler personer** än nu kan sannolikt behandlas med metformin på ett säkert sätt.

**Metformin ska alltid sättas ut** vid allvarlig sjukdom med risk för dehydrering och akut njursvikt.

**Hög koncentration** av metformin i blodet är associerad med laktatacidos. Tröskeln för när laktatacidos inträder är sannolikt hög.

**TABELL I. Fördelning av mätvärden efter estimerad glomerulär filtrationshastighet, eGFR. Prov från 137 patienter har analyserats.**

eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	<30	30–60	>60
n	9	21	107
Dos metformin, median	1 500	1 500	1 500
Minimum–maximum	1 000–3 000	500–3 000	500–3 000
S-metformin, mol/l, median	9,60	7,71	3,30
25–75-percentilen	8,20–14,10	5,01–10,15	2,00–5,90

har diabetes typ 2. Medianålder var 60 år (20–90 år), och 39 patienter var kvinnor. Dosen metformin har varit oförändrad i minst tre månader. Prov har samtidigt tagits för analys av cystatin C i serum och glomerulär filtrationshastighet, GFR, har estimerats (eGFR).

### Resultat

Prov från 137 patienter har analyserats. Av tabell I framgår fördelningen av mätvärden efter vilket eGFR patienten har. 30 patienter (22 procent) kan sägas ha kontraindikation för behandling med metformin enligt gällande kriterier, GFR (eller kreatininclearance) <60 ml/min.

### Ännu oklart vid vilken serumnivå laktatacidos utvecklas

En avgörande fråga som vi ännu inte vet svaret på är hur högt serummetformin måste vara för att laktatacidos ska utvecklas. I Malmö har vi nu analyser av metformin i serum från sju fall av metforminassocierad laktatacidos, och vid ankomsten har dessa patienter alla haft nivåer överstigande 300 µmol/l. Vi uppfattar våra dalvärden som säkra även om medelvärdet för patienter med GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta är statistiskt signifikant högre än för patienter med GFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Preliminära rekommendationer

Vår och andras studier visar att metformin i praktiken används på många patienter med nedsatt njurfunktion. Vi kan nu för första gången basera behandlingsrekommendationer på mätningar av metformin i serum. Vi anser att det är säkert att behandla med metformin hos patienter med eGFR >30ml/min/1,73 m<sup>2</sup> men rekommenderar dosreduktion vid eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Baserat på våra data ser det inte heller ut att vara farligt att behandla patienter med metformin även under denna gräns, men vi har undersökt för få patienter i den gruppen för att kunna rekommendera detta. Shaw et al [7] publicerade 2007 estimerat GFR för 12 482 patienter i Hull och East Yorkshire och föreslår riktlinjer för behandling med metformin liknande våra.

Vid eGFR i det nedre intervallet rekommenderas att dalvärde för metformin i serum analyseras vid något tillfälle. Som övre gräns föreslår vi 15 µmol/l. När, eller hur ofta, detta bör utföras är svårt att säga, men om P-kreatinin eller P-cystatin C är oförändrat behöver provet sannolikt inte upprepas om dosen av metformin varit oförändrad i mer än en månad.

Även Läkemedelsverket har uppmärksammat att det är synnerligen viktigt att metformin sätts ut i samband med tillstånd som medför risk för nedsatt njurfunktion. Att man ska göra uppehåll i samband med röntgenkontrastundersökning med risk för nedsatt njurfunktion är välkänt.

Metformin ska också sättas ut vid alla andra tillfällen av all-

**»En avgörande fråga som vi ännu inte vet svaret på är hur högt serummetformin måste vara för att laktatacidos ska utvecklas.«**

**»Den viktigaste följden av de nya rekommendationerna är att fler patienter kan få nytta av behandling med metformin.«**

varlig sjukdom med dehydrering och där njursvikt kan uppkomma, till exempel gastroenterit. Hur metformin bidrar till/orsakar laktatacidos är inte helt kartlagt, men metformin tycks hindra nedbrytningen av laktat. Om det också bidrar till ökad laktatproduktion är fortfarande oklart. Det verkar dock logiskt att alltid sätta ut metformin när det finns risk för ökad endogen laktatproduktion, det vill säga i alla fall av allvarlig sjukdom med risk för vävnadsischemi.

Den viktigaste följden av de nya rekommendationerna är att fler patienter kan få nytta av behandling med metformin. Priset för laboratorieanalysen uppvägs mer än väl av att man kan undvika dyrare behandling. Dessutom tillkommer möjligheten att analysera metformin vid fall av laktatacidos.

### Pris och tillvägagångssätt

Priset för analys är för närvarande 260 kronor. Provet tas i serumrör med gel och vänds minst fem gånger efter att röret fyllts helt. Efter 30 minuter centrifugeras röret i 10 minuter. Om provet skickas från ett annat sjukhus än Universitetssjukhuset i Lund ska serum avskiljas. Ingen kylning behövs under transporten.

Provet sänds till: Klinisk kemi och farmakologi, Klinikgatan 19, Universitetssjukhuset i Lund, 221 85 Lund. Använd remiss för läkemedelsanalys eller remiss med fri text <<http://www.analysforteckning.usil.se>>.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera denna artikel på lakartidningen.se**

### REFERENSER

- Nathan D, Buse J, Davidson M, Heine R, Holman R, Scherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diab Care*. 2006;29(8):1963-72.
- Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health – is metformin a case in point? *Diabetologia*. 2005;48(12):2454-9.
- Frid A, Sterner G. Fyra fall av laktatacidos vid metforminbehandling. *Läkartidningen*. 2006;103(36):2560-2.
- Risikfaktorer för laktatacidos vid behandling med metformin. *Läkemedelsverket* 27 mars 2007. [http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage\\_5953.aspx](http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage_5953.aspx)
- Vogues M, Parhofer KG. Liquid chromatography tandem-mass spectrometry (LC-MS/MS) technique and applications in endocrinology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115:559-70.
- Ding CG, Zhou Z, Ge QH, Zhi XJ, Ma LL. Simultaneous determination of metformin and glipizide in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*. 2007;21:132-8.
- Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabetic Med*. 2007;24(10):1160-3.