

Nationella rekommendationer
Svensk urologisk förening kontrastmedelsgrupp



METFORMIN

Version 6.1 2018-05-07

Kontrastmedelsgruppen är en underavdelning till Svensk urologisk förening (SURF), som in sin tur är en delförening i Svensk förening för medicinsk radiologi

För närvarande finns det följande rekommendationer från gruppen:

- Jodkontrastmedel
- MR-kontrastmedel
- Metformin
- Överkänslighetsreaktioner
- Dokumentation överkänslighetsreaktioner

Kontrastmedelsgruppen leds av

Peter Leander, Malmö, peter.leander@med.lu.se,

De två delområdena röntgenkontrastmedel och MRT-kontrastmedel leds av varsin radiolog. Övriga medlemmar i gruppen, läkare och sköterskor, arbetar i båda grupperna efter kompetens.

Ledare för röntgenkontrastmedel:

Per Liss, Uppsala, per.liss@akademiska.se

Ledare för MR-kontrastmedel:

Torkel Brismar, Huddinge, torkel.brismar@gmail.com

Övriga medlemmar i kontrastmedelsgruppen

Radiologer

- Håkan Ahlström, Uppsala, hakan.ahlstrom@radiol.uu.se
- Peter Björkdahl, Ystad, peter.bjorkdahl@skane.se
- Lennart Blomqvist, Stockholm, lennart.k.blomqvist@ki.se
- Mikael Hellström, Göteborg, mikael.hellstrom@xray.gu.se
- Mats Lidén, Örebro, mats.liden@regionorebrolan.se
- Maria Lindblom, Linköping, maria.lindblom@regionostergotland.se
- Ulf Nyman, Pensionär, ulf.nyman@bredband.net
- Franciska Wikner, Umeå, Franciska.Wikner@vll.se
- Joanna Ahlkvist, Nyköping, joannaahlkvist@yahoo.se

Röntgensjuksköterskor

- Johan Kihlberg, Linköping, johan.kihlberg@regionostergotland.se
- Helén Milde, Göteborg, helen.milde@vgregion.se
- Titti Owman, Lund, titti.owman@gmail.com
- Madeleine Pettersson, Örebro, madeleine-carina.pettersson@regionorebrolan.se
- Anders Svensson, Stockholm, anders.svensson@karolinska.se

Adjungerade

- Gunnar Sterner, Malmö, Svensk Njurmedicinsk Förening, gunnar.sterner@skane.se
- Anders Frid, Malmö, Svensk Förening för Diabetologi, anders.frid@skane.se

Jäv

Jävsdeklarationer finns tillgängliga hos Peter Leander, Malmö. Kontakta honom om Ni önskar ta del av dessa.

Version 6.1

Förtydligande avseende utsättning av metformin för

- **elektiva polikliniska patienter,**
- **akuta och inneliggande patienter och**
- **för patienter som genomgår angiografi/intervention som innebär direkt kontrastmedelsexponering av njurarna.**

Sammanfattning

Risken för KMN (kontrastmedelsinducerad nefropati/njurskada) anses idag vara övervärderad och metformininducerad laktatacidos sekundärt till KMN är extremt ovanligt. Baserat på detta anser kontrastmedelsgruppen att det inte längre finns motiv för att rutinmässigt sätta ut metformin på alla patienter som ska undersökas med intravaskulära jodkontrastmedel.

Kontrastmedelsgruppen anser att risken för KMN föreligger vid GFR <45 mL/min, gram-jod/GFR ratio >1.0 samt vid förekomst av multipla icke-renala riskfaktorer samt att risken inte skiljer sig åt mellan intravenösa eller intra-arteriella injektioner av jodkontrastmedel med undantag för angiografier/interventioner som innebär direkt KM-exponering av njurarna.

Därför rekommenderar SURF:s kontrastmedelsgrupp nedanstående rutiner för utsättande av metformin i samband med intravaskulära undersökningar med jodkontrastmedel i samband med datortomografi (DT), urografi, flebografi och kateterbaserad angiografi/intervention.

SURF:s kontrastmedelsgrupps rekommendationer

När risk för KMN föreligger kontrollerar röntgenpersonalen om patienten tar metformin, dvs. diabetiker eller kvinnor i fertil ålder med tanke på potentiellt polycystiskt ovariesyndrom.

- *Elektiva polikliniska patienter:* Metformin sätts ut vid
 - skattat GFR <45 mL/min,
 - gram-jod/GFR ratio > 1.0 eller
 - om skattat GFR saknas

Röntgenpersonalen informerar patienten att avbryta metforminbehandlingen efter undersökningen (om det inte redan skett av remittenten) och informerar remittent och patient att kontrollera p-kreatinin. Informationen kan exempelvis ske via standardsvar, se förslag i slutet på detta dokument.

- *Akuta och inneliggande patienter:* Metformin sätts ut
 - enligt samma regler som gäller för elektiva patienter ovan
 - vid tillstånd som kan orsaka akut njurskada eller andra riskfaktorer för laktatacidos (se nedan) oavsett GFR-värde vilket i första hand remittenten har ansvar.

Eftersom risken för laktatacidos potentiellt kan vara större än för elektiva patienter kan en enkel rutin också vara att sätta ut metformin på samtliga akuta och inneliggande patienter, en rutin som får avgöras lokalt.

- *Angiografi/interventioner med direkt KM-exponering av njurarna:* Metformin sätts ut
 - på samtliga patienter
- Om metformin sätts ut skall p-kreatinin kontrolleras tidigast två dygn efter KM-undersökningen inför ställningstagande till återinsättande av behandlingen. Metformin har en *kortvarig effekt vad gäller blodsockersänkning* och bör inte vara utsatt mer än 1 vecka (maximalt 2 veckor).
- Lokala instruktioner bör upprättas avseende hur remittent/patient informeras när metformin utsätts samt avseende rutiner för kreatininprovtagning, -svar och kostnadsansvar.
- Metforminbehandling behöver inte avbrytas i samband med MRT-undersökningar med gadolinium- eller andra MRT-kontrastmedel som ges i standarddoser.

Observera att jämfört med SURF:s rekommendationer är den amerikanska (FDA) och europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) rekommendationer mer restriktiva medan de från American College of Radiology (ACR) och European Society of Urogenital Radiology (ESUR) är mer liberala vad gäller intravenösa injektioner men mer restriktiva vid vissa angiografier/interventioner (se nedan).

Bakgrund

Patienter med diabetes mellitus behandlas ofta med metformin och ibland behandlas också patienter med polycystiskt ovariesyndrom (POCS) för att stimulera ovulation. Metformin utsöndras via njurarna men påverkar inte njurfunktionen. Inträffar KMN minskar njurens

förmåga att utsöndra metformin. Då kan fortsatt intag leda till ansamling av metformin i blodet. Metformin minskar nedbrytningen av laktat genom att bromsa oxidationen i mitokondrierna. Det resulterar i ökade plasmanivåer av laktat och kan ge upphov till laktatacidos (p-laktat >5 mmol/L och pH <7,35), som är ett allvarligt tillstånd med hög mortalitet. Vid gängse dosering av metformin understiger metforminhalterna i serum vanligtvis 10 µmol/L. Hos patienter med laktatacidos har metforminhalter på över 100 µmol/L eller betydligt mer uppmätts(1, 2).

Maximal serumkoncentration av metformin efter peroralt intag uppnås efter 1-3 timmar. Den biologiska halveringstiden efter peroral dos är cirka 5 timmar. Vid normal njurfunktion utsöndras cirka 90% inom 24 timmar. Vid kontrastmedelsinducerad njurskada kommer inte någon signifikant ökning av metforminhalten att ske om metformin sätts ut i samband med undersökningen.

Systematiska översikter har visat att risken för laktatacidos hos diabetiker som tar metformin är mycket låg och har beräknats till ≤ 1 fall per 10 000 patientår (3, 4). I en svensk undersökning fann man under en tvåårsperiod tre fall av laktatacidos per 10 000 patientår hos metforminbehandlade diabetiker, varav ett var säkert, ett sannolikt och ett sannolikt inte inducerat av metformin (5). Inget av fallen uppkom i samband med undersökningar med kontrastmedel. I många fallrapporter av laktatacidos vid metforminintag visar (3, 4) det sig också att den inte är relaterad till metforminhalten i blodet. Laktatacidos som induceras av metformin anses därför som sällsynt (3). Fall av intag av stora mängder metformin, t.ex. i suicidsyfte, visar dock att metformin i hög koncentration kan orsaka laktatacidos, även vid normal njurfunktion.

Det finns många tillstånd som ökar risken för laktatacidos. Produktionen av laktat ökar vid hjärtinsufficiens, ischemi, chock, lunginsufficiens och allvarlig infektion. Förmågan att bryta ned laktat sjunker tex vid leverinsufficiens och alkoholmissbruk (3, 6). Alla tillstånd som orsakar akut njurinsufficiens (t.ex. dehydrering, hemodynamisk instabilitet, sepsis, ACE-hämmare och NSAID) kan ge upphov till minskad utsöndring av metformin. Detta leder då till höga koncentrationer av metformin i blodet som i sin tur orsakar laktatacidos. Utveckling av akut njurskada med plötsligt sänkt GFR efter tillförsel av jodkontrastmedel är ytterligare en anledning till att metformin kan ackumuleras och framkalla laktatacidos (7, 8). Denna risk anses dock som mycket liten, men kan antas vara större vid direkt KM-exponering av njurarna i samband med angiografier och interventioner i t.ex. aorta och njurartärer. Vid dessa ingrepp

finns också risk för mikroembolisering sekundärt till manipulationer med katetrar, stentar och stent-grafter.

Enligt en systematisk litteraturoversikt saknas det studier som svarar på frågan om utsättande av metformin inför undersökningar med jodkontrastmedel minskar risken för laktatacidos (9). Jodkontrastmedel måste ändå anses som en riskfaktor om det skulle orsaka en akut njurinsufficiens.

Food and Drug Administration (FDA, april 2016) har reviderat sina riktlinjer angående metformin enligt följande (10):

Discontinue metformin at the time of or before an iodinated contrast imaging procedure in patients with

- an GFR between 30 and 60 mL/minute/1.73 m²,
- with a history of liver disease, alcoholism, or heart failure,
- who will be administered intra-arterial iodinated contrast and
- re-evaluate GFR 48 hours after the imaging procedure; restart metformin if renal function is stable”.

European Medical Agency (EMA, oktober 2016) (11):

Intravascular administration of iodinated contrast agents may lead to contrast induced nephropathy, resulting in metformin accumulation and an increased risk of lactic acidosis. Metformin should be discontinued prior to or at the time of the imaging procedure and not restarted until at least 48 hours after, provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable.

American College of Radiology (ACR) *guidelines* (version 10.3/2017) (12):

- *Iodine contrast media, Category I:* In patients with no evidence of AKI (acute kidney injury) and with GFR ≥ 30 mL/min/1.73 m², there is no need to discontinue metformin either prior to or following the *intravenous administration of iodinated contrast media*, nor is there an obligatory need to reassess the patient’s renal function following the test or procedure.
- *Iodine contrast media, Category II:* In patients taking metformin who are known to have *acute kidney injury* or *severe chronic kidney disease* (stage IV or stage V; i.e., GFR < 30), or are undergoing *arterial catheter studies that might result in emboli* (atheromatous or other) to the renal arteries, metformin should be temporarily discontinued at the time of or prior to the procedure, and withheld for 48 hours subsequent to the procedure and reinstituted only after renal function has been re-evaluated and found to be normal.

- *Gadolinium contrast media*: It is not necessary to discontinue metformin prior to contrast medium administration when the amount of gadolinium-based contrast material administered is in the usual dose range of 0.1 to 0.3 mmol per kg of body weight.

European Society of Urogenital Radiology (ESUR) (13-15):

1. Patients with $\text{eGFR} > 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ and no evidence of AKI, receiving either intravenous contrast medium or intra-arterial contrast medium with second pass renal exposure: continue taking metformin normally.
2. Patients
 - (a) with $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ receiving intravenous contrast medium, or intra-arterial contrast medium with second pass renal exposure,
 - (b) receiving intra-arterial contrast medium with first pass renal exposure* or
 - (c) with acute kidney injury:

stop taking metformin from the time of contrast medium administration. Measure eGFR within 48 hours and restart metformin if renal function has not changed significantly.

*Vänsterkammarangiografi, supra- och juxtarenala aortografi och selektiv renal angiografi/intervention.

Information till remittent/patient och rutiner för uppföljning av njurfunktion

Exempel på standardsvar i röntgenutlåtandet när röntgenpersonal sätter ut metformin:

P.g.a. skattat GFR <45 mL/min i samband med undersökning med jodkontrastmedel har patienten informerats av röntgenavdelningen att hålla upp med metformin. P-kreatinin ska kontrolleras tidigast två dygn efter röntgenundersökningen inför eventuellt återinsättande av behandlingen. Patienten har erhållit ett brev med information om detta och fått remiss för p-kreatinin*

**Remiss för kreatinin valfritt*

Exempel på skriftlig information till patienten

Du har idag genomgått en röntgenundersökning med kontrastmedel. På grund av kontrastmedlet så får Du under de närmaste dagarna inte ta diabetesmediciner innehållande metformin, så som Competact, Eucreas, Glucophage, Janumet, Jentaduo, Komboglyze, Metformin, Synjardy och Xigduo.

Orsaken är att det finns en liten risk att kontrastmedlet kan påverka njurfunktionen vilket försämrar utsöndringen av metformin. Ett kortvarigt uppehåll med dessa mediciner kan göras, utan att det innebär någon risk med tanke på Din diabetessjukdom.

Fått kreatininremiss på röntgenavdelningen: Tag med denna remiss till vårdcentral eller sjukhusets laboratorium två till tre dygn (senast fem dagar) efter undersökningen för att kontrollera din njurfunktion med ett blodprov (kreatinin). Tag sedan kontakt med din diabetessköterska, vårdcentral eller läkare för att få besked om blodprovet innan du eventuellt ska börja ta metformin igen.

Ej fått kreatininremiss på röntgenavdelningen: Du måste kontrollera din njurfunktion innan du åter börjar ta metformin. Tag därför snarast kontakt med din diabetessköterska, vårdcentral eller läkare så får Du hjälp med remiss till provtagningen.

Röntgenundersökning utförd (datum): _____

Ansvarig röntgensjuksköterska: _____

Referenser

1. Frid A, Sterner G. Fyra fall av laktatacidos vid metforminbehandling. *Läkartidningen* 2006; 103:2560-2562.
2. Frid A, Sterner G, Londahl M, Vinge E, Cato A, Andersson A. Metformin i serum. Studieresultat ger grund för preliminära behandlingsrekommendationer. *Läkartidningen* 2009; 106:428-429.
3. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014; 312:2668-2675.
4. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002967.
5. 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; 12:227-231.
6. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int* 2015; 87:308-322.
7. Lepelley M, Giai J, Yahiaoui N, Chanoine S, Villier C. Lactic Acidosis in Diabetic Population: Is Metformin Implicated? Results of a Matched Case-Control Study Performed on the Type 2 Diabetes Population of Grenoble Hospital University. *J Diabetes Res* 2016; 2016:3545914.
8. European Medical Agency. Assessment report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC. Metformin containing medicinal products. 2016, Oct 13. . In: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metformin_31/WC500218638.pdf.
9. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology* 2010; 254:261-269.
10. Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. 2016, April 4. In: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM494140.pdf
11. European Medical Association. Pending report on new metformin product information. 2016. Oct 13. In: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metformin_31/WC500214246.pdf.

12. American College of Radiology. ACR Manual on contrast media. Version 10.3/2017
In: www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual
13. European Society of Urogenital Radiology. Contrast media guidelines. Version 10.0.
2018. In: www.esur.org/esur-guidelines.
14. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury -
Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors
: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee
guidelines. *Eur Radiol* 2018, Feb 9. doi: 10.1007/s00330-00017-05246-00335. [Epub
ahead of print].
15. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part
2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking
metformin and chronic dialysis patients : Recommendations for updated ESUR
Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018, Feb 7. doi:
10.1007/s00330-00017-05247-00334. [Epub ahead of print].