

Metformin og røntgenkontrastmidler – økt risiko for laktacidose?

En sjelden, men svært alvorlig bivirkning av metformin er laktacidose. Bivirkningen er særlig sett hos pasienter med diabetes og nedsatt nyrefunksjon. En rekke artikler har rapportert metforminassosiert laktacidose ved samtidig bruk av røntgenkontrastmidler, og derfor blir alltid metformin midlertidig seponert før en røntgenundersøkelse med kontrastmiddel. Etter ny gjennomgang av litteraturen har man både i Europa og USA gått ut med nye anbefalinger. I denne artikkelen foreslår vi nye rutiner i Norge for å lette håndteringen av pasientgruppen ved røntgenundersøkelser og samtidig unngå å øke risikoen for metforminassosiert laktacidose.

Metformin er et av flere perorale antidiabetiske medikamenter. Stadig flere diabetikere benytter nå metformin pga. god lipidprofil og gunstig effekt ved økt insulinresistens. En gjennomgang av litteraturen som omhandler metforminassosiert laktacidose har vært publisert i Tidsskriftet (1). En sjelden, men svært alvorlig bivirkning av metformin er laktacidose, særlig sett hos diabetikere med nedsatt nyrefunksjon. Metformin skilles uforandret ut i urinen, men forårsaker ikke selv nedsatt nyrefunksjon. Ved nyresvikt akkumuleres det i plasma, i røde blodceller og i vevet for øvrig, og kan da forårsake laktacidose. Insidensen er ca. tre per 100 000 behandlingsår, og mortaliteten er ca. 50% (2–6).

Det er rapportert metforminassosiert laktacidose ved samtidig bruk av røntgenkontrastmidler. Av 13 tilfeller var 12 hos pasienter som hadde nyresvikt på forhånd (6). Den siste utviklet nedsatt nyrefunksjon etter at kontrastmidlet var gitt. Det har ikke vært rapportert om metforminassosiert laktacidose hos pasienter med i utgangspunktet normal nyrefunksjon, så lenge bruken av metformin er blitt stoppet hvis kontrastmidlet førte til redusert nyrefunksjon.

I Felleskatalogen er det advart mot samtidig bruk av metformin og kontrastmidler: «Behandlingen med metformin bør avbrytes 2–3 dager før en intravenøs urografi eller angiografi. Før behandlingen påbegynnes igjen bør nyrefunksjonen kontrolleres.» Teksten er tydeligvis en levning fra tiden hvor bare de to nevnte undersøkelser var aktuelle kontrastmiddelundersøkelser. Det har vært vanlig praksis inntil nå at før røntgenkontrastmidler gis intravaskulært, skal metformin være seponert i 48 timer. Behandlingen kan deretter fortsette som tidligere. Denne praksis har omfattet alle pasienter,

Nils-Einar Kløw

n.e.klow@ioks.uio.no

Hjerte- og karradiologisk avdeling

Branimir Draganov

Ingrid Os

Nyremedisinsk avdeling

Ullevål sykehus

0407 Oslo

Kløw N-E, Draganov B, Os I.

Metformin and contrast media: increased risk of lactic acidosis?

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1829.

A rare side effect from metformin is lactic acidosis. There have been much concern about the reported risk when metformin was combined with contrast medium. Almost all reported cases following combination with contrast media occurred when pre-existing poor renal function was present. A recent review of the literature has resulted in new recommendations in Europe and the USA. We suggest new guidelines for Norway with regard to the use of metformin in patients undergoing radiological examination with contrast media.

uavhengig av nyrefunksjon. Tidligere var det svært få pasienter som fikk metformin i behandlingen av diabetes, i dag er dette en vesentlig del av behandlingen av type 2-diabetes.

Et økende antall brukere av metformin skaper et praktisk problem når pasientene blir henvist til røntgenundersøkelse. Ved dagens praksis må man gi pasienten ny time to dager senere hvis metformin ikke er seponert. Øyeblikkelig hjelp-undersøkelser blir forsøkt utført uten kontrastmiddel. Dessuten vil dagens praksis ikke ta høyde for at noen pasienter utvikler nedsatt nyrefunksjon etter kontrastundersøkelsen. Vi vet at diabetikere med allerede redusert nyrefunksjon er særlig utsatt for denne komplikasjonen. Det er derfor gode grunner for å måle kreatininnivået to dager etter en kontrastmiddelundersøkelse (7, 8).

Det er ut fra dagens kunnskap mulig å etablere rutiner for pasienter som er i risikozonen for å utvikle metforminassosiert laktacidose, for å redusere denne faren og samtidig spare pasienter uten denne risikoen for unødvendige tiltak. En gjennomgang av litteraturen ble utført i USA av Laboratory Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (2). Forsiktighetsregler ved bruk av metformin er endret, og disse er godkjent av Food and Drug Administration i USA og American College of Radiology. Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital

Radiology (6) har nylig foreslått nye retningslinjer. Vi vil anbefale nye retningslinjer i Norge.

Forslag til nye retningslinjer

Disse gjelder der det gis et jodholdig kontrastmiddel intravaskulært.

Generelt. S-kreatinin må være kjent hos pasienter som bruker metformin. Kreatinin må alltid måles etter undersøkelsen: Etter minst to dager og alltid før metforminbehandlingen starter på nytt etter seponeringen.

Elektiv undersøkelse:

– S-kreatinin er normal (< 130 µmol/l): Metformin stoppes i 48 timer *etter* undersøkelsen, s-kreatinin måles, og metformin kan igjen benyttes hvis s-kreatinin fortsatt er normal.

– S-kreatinin er forhøyet (> 130 µmol/l): Metformin stoppes i 48 timer *før* undersøkelsen. Etter 48 timer måles s-kreatinin, og behandlingen kan fortsette hvis s-kreatinin ikke er høyere enn før undersøkelsen.

Øyeblikkelig hjelp-undersøkelse:

– S-kreatinin er normal: Som ved elektive undersøkelser.

– S-kreatinin er ukjent eller forhøyet: Alternativer undersøkelser må vurderes. Hvis kontrast må gis, må man hydrere pasienten godt, enten ved å gi drikke eller intravenøst med 100 ml/t i 24 timer etter og monitorere for s-kreatinin, s-laktat og syre-base-status. Etter 48 timer måles s-kreatinin, og metforminbehandlingen kan fortsette hvis s-kreatinin ikke er høyere enn før undersøkelsen.

Litteratur

1. Løvås K, Fadnes DJ, Dale A. Metforminassosiert laktacidose – pasienteksempel og litteraturgjennomgang. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1539–41.
2. Heupler FA. Guidelines for performing angiography in patients taking metformin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 43: 121–3.
3. McCartney MM, Gilbert FJ, Murchison LE, Pearson D, McHardy K, Murray AD. Metformin and contrast media – a dangerous combination? *Clin Radiol* 1999; 54: 29–33.
4. Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review. *Clin Radiol* 1998; 53: 342–4.
5. Rasuli P, Hammond I. Metformin and contrast media. *Can Assoc Radiol J* 1998; 49: 161–6.
6. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetic after administration of contrast media. *Eur Radiol* 1999; 9: 738–40.
7. Jakobsen JA, Berg KJ, Kjaersgaard P, Kolmannskog F, Nordal KP, Nossen JO et al. Angiography with nonionic X-ray contrast media in severe chronic renal failure: renal function and contrast retention. *Nephron* 1996; 73: 549–56.
8. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171–8. ○