

הפסקת מטפורמין במטופלים המופנים להדמייה עם חומר ניגודי

מסמך עמדה משותף מטעם:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל
החוג לטיפול נמרץ לב והחוג לקרדיולוגיה התערבותית

האיגוד הקרדיולוגי בישראל
ISRAEL HEART SOCIETY



יולי 2013



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף לאבטחת איכות

- ד"ר הראל גילוף - המערך הקרדיולוגי, המרכז הרפואי סורוקה, באר שבע
- ד"ר אריאל פינקלשטיין - המערך הקרדיולוגי, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי יו"ר החוג לקרדיולוגיה התערבותית של האיגוד הקרדיולוגי בישראל
- פרופ' יבגניה ניקולסקי - המערך הקרדיולוגי, רמב"ם - הקריה הרפואית לבריאות האדם, חיפה עורכת החוג לקרדיולוגיה התערבותית של האיגוד הקרדיולוגי בישראל

תוכן העניינים:

1. רקע	עמוד 4
2. מסקנות והמלצות	עמוד 7
3. רשימת הספרות	עמוד 8
4. אלגורידם להערכת הסיכון לנפרופטיה שמחומר ניגודי	עמוד 10

מזה שנים רבות מקובל להפסיק את הטיפול במטפורמין בכל המטופלים העומדים בפני ביצוע הדמיה עם חומר ניגודי וזאת עקב החשש להופעת חמצת לקטית (lactic acidosis). בהתבסס על הערכת המידע הקיים וקווי ההנחיה של איגודים מקצועיים שונים שפורסמו בנושא זה בשנים האחרונות, עברה זמנה של הנחיה גורפת זו. נראה שהצורך להפסיק את הטיפול במטפורמין מוגבל למטופלים בסיכון גבוה לפתח נפרופטיה כתוצאה מהחשיפה לחומר הניגודי (contrast induced nephropathy) ובחלק הארי של האוכלוסייה המטופלת אין צורך בנקיטת גישה גורפת זו.

חמצת לקטית וטיפול במטפורמין

חמצת לקטית (lactic acidosis) על רקע טיפול במטפורמין הינה אירוע נדיר המתרחש ב 0.043% מהמקרים ל 100000 שנות חולה (1). נמצא כי השכיחות של אצידוזיס עקב צבירת לקטט אינה גבוה יותר בחולים שמטופלים במטפורמין או שאינם מטופלים (1,2) הממצא נכון גם במטופלים מטפורמין עם נפרופטיה מתקדמת (3).

הנחיות היסטוריות להפסקת טיפול מטפורמין לקראת חשיפה לחומר ניגודי

הנוהל המקובל של הפסקת מטפורמין גורפת דהיינו, בכל המטופלים הפסקת מטפורמין 48 שעות לפני החשיפה לחומר ניגודי וחידוש הטיפול 48 שעות לאחר החשיפה אומץ על ידי משרד הבריאות של מדינת ישראל בשנות ה 80 בהתייחס לפיילוגרפיה (4).

בסוף שנות ה 90 ננקטו עמדות שונות בנושא זה. האיגוד האמריקאי לרדיולוגיה (The American College of Radiology) תמך בעמדה שאין צורך להפסיק את הטיפול במטפורמין בכל החולים העתידים להיחשף לחומר ניגודי (5), ואילו החברה האירופאית לרדיולוגיה אורוגנטלית (European Society of Urogenital Radiology) נקטה בגישה השמרנית המחייבת הפסקת גורפת של טיפול מטפורמין במטופלים שכאלה (6). דעות שמרניות הממליצות על הפסקת מטפורמין גורפת דווחו עד לפני שנים מועטות (7) והFDA עדיין מציג "קופסא שחורה" הרשומה בהקשר לטיפול במטפורמין (epocrates). השאלה אם יש צורך להפסיק את הטיפול במטפורמין בכל המטופלים או רק באלה שיש להם אי ספיקת כליות נותרה בעינה.

שינוי הגישה בשנים האחרונות

החברה האוסטרלית והניוזלנדית המלכותית לרדיולוגיה קבעה שאין צורך להפסיק את הטיפול במטפורמין במטופלים עם תפקוד כלייתי תקין אם הם נחשפים לכמות בינונית של עד 100 סמ"ק של חומר ניגודי, וגם אין צורך במעקב אחר תפקודי הכליות. לעומת זאת, בנוכחות אי ספיקת כליות יש להפסיק את הטיפול במטפורמין ביום הבדיקה ולחדשה רק לאחר בדיקת תפקודי כליות (8). בשנת 2010 פורסם "מטאנאליזיס" של קווי ההנחיה והבסיס המדעי שלהם אודות הסיכון לפתח אצידוזיס מטבולי לאחר חשיפה לחומר ניגודי תוך כדי הטיפול במטפורמין (9). עבודה זו מצאה שקיים

חוסר אחידות בין קווי ההנחיה בנושא השימוש בחומר ניגודי במטופלים המקבלים מטפורמין באשר לצורך להפסיק את הטיפול, משך ההפסקה והצורך לבחון את תפקודי הכליות לפני חידוש הטיפול. הבסיס העובדתי לנושא הבטיחות של ביצוע הדמיה תחת טיפול מטפורמין הוא חלש ומבוסס על תיאורי מקרים או סדרות של תיאורי מקרים ולא נמצאו מקרים שבהם מטופלים עם תפקוד כליות תקין פיתחו חמצת לקטית על רקע טיפול מטפורמין. המחברים סיכמו שלא נמצא בסיס מדעי עובדתי לקווי ההנחיה השונים שפורסמו בעבר ולא נמצאה כל תמיכה להמלצה להפסקת הטיפול במטפורמין במטופלים עם תפקוד כליות תקין הנחשפים לכמויות שגרתיות של חומר ניגודי הניתן בעת ביצוע CT.

בשנת 2011 פרסמה החברה הרדיולוגית הקנדית (The Canadian Association of Radiologists) המלצה הקובעת שהצורך להפסיק את הטיפול מטפורמין 48 שעות לפני החשיפה לחומר ניגודי הוא רק במטופלים עם $eGFR < 30 \text{ mL/min}$ או עם אי ספיקת כליות חריפה (10).

ההמלצות של קבוצה זו שפורסמו מתבססות על חישוב $eGFR$ כדלהלן:

1. מטופלים עם $eGFR \geq 60 \text{ mL/min}$ נמצאים בסיכון נמוך מאד לפתח נפרופטיה שמחומר ניגודי (CIN) ואין צורך בנקיטת אמצעים מיוחדים לקראת הדמיה.
2. מטופלים עם $eGFR 45-59 \text{ mL/min}$ נמצאים בסיכון נמוך לפתח נפרופטיה שמחומר ניגודי בהזרקה תוך ורידית ובהיעדר גורמי סיכון נוספים אין צורך בנקיטת אמצעי מניעה. לעומת זאת, בהזרקה תוך עורקית, יש לנקוט באמצעי זהירות.
3. מטופלים עם $eGFR < 45 \text{ mL/min}$ נמצאים בסיכון בינוני לפתח נפרופטיה שמחומר ניגודי ויש לנקוט באמצעי מניעה כולל הידרציה והפסקת מטפורמין בעת ביצוע הבדיקה ועד 48 שעות לאחר מכן.

בעמדה דומה נקטה החברה האירופאית האורוגניטאלית הרדיולוגית (European Society of

Urogenital Radiology) בשנת 2011 (11):

1. מטופלים עם $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, אי ספיקת כליות בדרגה 1-2 יכולים להמשיך לקבל טיפול מטפורמין תוך כדי ביצוע בדיקת הדמיה עם חומר ניגודי.
2. מטופלים עם $eGFR \geq 45-59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, דהיינו אי ספיקת כליות בדרגה 3 העוברים בדיקה תוך ורידית יכולים להמשיך ולקבל טיפול מטפורמין.
3. במטופלים עם $eGFR = 30-44 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ המקבלים חומר ניגודי תוך עורקי יש לנקוט באמצעי זהירות ולהפיק הטיפול מטפורמין 48 שעות לפני הבדיקה ולחדש הטיפול לאחר 48 שעות אם לא חלה הידרדרות בתפקודי הכליות.
4. במטופלים עם $eGFR \leq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ דהיינו אי ספיקת כליות בדרגה 4-5 או במטופלים עם מחלה חריפה הפוגעת בתפקודי כבד או בנוכחות מחלה חריפה הגורמת להיפוקסיה יש הוראת נגד גורפת לטיפול מטפורמין בכלל ורצוי להימנע מחשיפה לחומר ניגודי ככל שאפשר בפרט.

ועדה לבחינת הטיפול התרופתי וחומר ניגודי שהעמידה החברה האמריקאית לרדיולוגיה (American

College of Radiology) אימצה מסקנות דומות (12) והן:

- במטופלים ללא הפרעה בתפקוד הכילייתי וללא גורמי סיכון אין צורך להפסיק הטיפול מטפורמין או לבדוק את תפקודי הכליות.
- במטופלים ללא הפרעה בתפקוד הכילייתי עם גורמי סיכון לנפרופטיה שמחומר ניגודי יש להפסיק מטפורמין ביום הבדיקה ולמשך 48 שעות.
- במטופלים עם הפרעה בתפקוד הכילייתי עם גורמי סיכון לנפרופטיה שמחומר ניגודי יש להפסיק מטפורמין ביום הבדיקה ולחדש את הטיפול לאחר שתיפקודי הכליות חוזרים למצבם הבסיסי.

מצבים הקליניים שמהווים הוראה להפסקת טיפול במטפורמין לקראת חשיפה לחומר ניגודי הם: הפרעה בתפקודי כבד שימוש מופרז באלכוהול, אי ספיקת לב או תפוקת לב נמוכה, איסכמיה של שרירים פריפריים או של שריר הלב, זיהום חריף או אלח דם, שימוש בתרופות נפרוטוקסיות (כגון NSAID), חולה לא יציב מכל סיבה שהיא.

ספרות המתייחסת לצנתור כלילי ואנגיופלסטיה

השכיחות של נפרופטיה שמחומר ניגודי (CIN) שחייבה דיאליזה לאחר התערבות כלילית מילעורית דווחה ב 0.7-13.1% בכלל האוכלוסייה (13,14) ועד ל 7-19.2% באוכלוסייה של חולים שהייתה להם אי ספיקת כליות קודמת בחומרת ביניים (14,15). גורמים מנבאים להופעת נפרופטיה שמחומר ניגודי במצב זה הם: תת לחץ דם, הכנסת בלון תוך ותיני, אי ספיקת הלב, אי ספיקת כליות קודמת, גיל מעל 75 וכמות החומר הניגודי (14,16,17). נוסחה לניבוי הסכנה של הופעת נפרופטיה עקב חשיפה לחומר ניגודי נוסחה בהצלחה (17) ומופיעה בנספח א'.

החברה הקרדיולוגית הארופאית (European Society of Cardiology) פרסמה ב 2010 קווי ההנחיה לזילוח מיוקרדיאלי (18). המסמך קובע שכחלופה סבירה לנוהג להפסיק מטפורמין לפני צנתור כלילי, במטופלים עם תיפקודי כליות תקינים ניתן לבצע צנתור כלילי תחת טיפול מטפורמין ולהפסיק את הטיפול אם מופיעה הידרדרות בתפקודי הכליות (Class I, Level C). לעומת זאת במטופלים עם הפרעה ידועה בתפקודי הכליות ניתן להפסיק מטפורמין 48 שעות לפני הצנתור (Class IIb, Level C).

ב 2011 האיגודים הקרדיולוגיים האמריקאים (ACCF\ AHA\ SCAI) הוציאו קווי הנחיה להתערבות פולשנית (19). הם הסתפקו האמירה כללית שיש צורך להעריך את הסיכון של נפרופטיה שמחומר ניגודי ומפנים את הקורא לרפרנס מספר 17 של נייר העמדה הנוכחי. לאחרונה פורסמה עבודה שסקרה את המידע הנוכחי ואת קווי ההנחיה הנוכחיים של איגודים שונים (20). המחברים ממליצים להפסיק הטיפול מטפורמין 48 שעות לפני החשיפה לחומר ניגודי במטופלים עם ערכי קראטינין מעבר לנורמה ולחדשו אם לא מופיעה הפרעה נוספת בתיפקודי הכליות לאחר ההתערבות.

II. מסקנות והמלצות

בנוכחות גורמי סיכון לנפרופטיה שמחומר ניגודי יש לנקוט באמצעי זהירות ובין השאר להפסיק הטיפול מטפורמין לפני החשיפה לחומר ניגודי ללא קשר לתפקוד הכלייתי. מצבים קליניים נוספים החושפים את החולה לסכנה של חמצת לקטית הם: הפרעה משמעותית בתפקודי הכבד, שימוש מופרז באלכוהול, אי ספיקת הלב או תפוקת לב נמוכה, תיפקודי כליות לא יציבים, איסכמיה של שרירים פריפריים או של שריר הלב, מחלה זיהומית קשה ושימוש בתרופות נפרוטוקסיות. לצורך הערכת הסיכון המצטבר של גורמי הסיכון ניתן להיעזר בטבלה במצורפת בנספח א'.

בהיעדר גורמי סיכון לפתח נפרופטיה

חולים בסיכון נמוך $eGFR \geq 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

אין צורך להפסיק את הטיפול מטפורמין לפני או אחרי חשיפה לחומר ניגודי בחולים.

חולים בסיכון בינוני ומעלה

בחולים עם $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ יש להפסיק את הטיפול 48 שעות לפני ההדמיה (למעט מקרים דחופים) ויש לחדשו לאחר 48 שעות או כאשר תפקודי הכליות חזרו לרמת הבסיס.

צנתור דחוף

מטופלים העוברים צנתור כלילי דחוף תחת טיפול במטפורמין יש לשקול הפסקת הטיפול בהתאם להערכת דרגת הסיכון ע"פ גורמי הסיכון שפורטו, וכן במיוחד באם יש קיפוח המודינמי.

1. 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 Apr 14;(4):CD002967.
2. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1659-1663. [Erratum: *Diabetes Care* 1998; 21:2203.].
3. Ekstroöm N, Schioöler L, Svensson A-M, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register *BMJ Open* 2012;2:e001076. doi:10.1136/bmjopen-2012-001076
4. 3-1-1980 הוראת משרד הבריאות תיק מס. 2 / 13 כ"ז מתאריך
5. Bush WH BM. Update on Metformin (Glucophage) Therapy and the risk of Lactic Acidosis: Change in FDA-approved Package Insert. *ACR Bulletin* 1998; 54(3).
6. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. *ESUR Contrast Media Safety Committee. Eur Radiol* 1999; 9(4):738-740.
7. Canadian Pharmacists Association. *Glucophage. Compendium of Pharmaceuticals and Specialities: The Canadian Drug Reference for Health Professionals.* Canadian Pharmacists Association; 2009. 1027.
8. The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. *Guidelines for iodinated contrast administration* March 2009
9. Stacy K. Goergen et al. Systematic Review of Current Guidelines, and Their Evidence Base, on Risk of Lactic Acidosis after Administration of Contrast Medium for Patients Receiving Metformin. *Radiology: Volume 254: Number 1- January 2010*
10. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett B. *Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy* Canadian Association of Radiologists June 17, 2011
11. Fulvio Stacul et al. on behalf of the Contrast Media Safety Committee. *Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines of European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Eur Radiol* (2011) 21:2527–2541. DOI 10.1007/s00330-011-2225-0
12. *American College of Radiology Committee on Drugs and Contrast Media 2012* ISBN: 978-1-55903-009-0
13. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al (1997) Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 103:368–375
14. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E et al (2005) Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 95:13–19
15. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R et al (2000) The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 36:1542–154
16. Brown JR, DeVries JT, Piper WD et al (2008) Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *Am Heart J* 155:260–266

17. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al (2004) A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 44:1393–1399
18. Guidelines on myocardial revascularization *European Heart Journal* (2010) 31, 2501–2555
19. Glenn N. Levine, 2011 ACCF AHA SCAI Guideline for PCI Nov 7, 2011; *J. Am. Coll. Cardiol.*
20. Maznyczka A, Myat A, Gershlick A Discontinuation of metformin in the setting of coronary angiography: clinical uncertainty amongst physicians reflecting a poor evidence base. *EuroIntervention*. 2012 Jan;7(9):1103-10. doi: 10.4244/EIJV7I9A175

נספח א'

לוח עזר להערכת הסיכון לנפרופטיה שמחומר ניגודי*

גורמי סיכון	ניקוד	סכום מצטבר	סכנה לנפרופטיה	סכנה לדיאליזה
תת לחץ דם	5	≤5	7.5%	0.04%
אי ספיקת הלב	5	6-10	14%	0.12%
IABP	5	11-16	26.1%	1.09%
גיל מעל 75 שנים	4	≥16	57.3%	12.6%
אנמיה*	3			
סוכרת	3			
חומר ניגודי: נקודה לכל 100 סמ"ק				
קראטינין מעל 1.5 או	4			
40-60 eGFR	2			
20-39 eGFR	4			
20 < eGFR	6			
סה"כ נקודות				

תת לחץ דם = ל"ד סיסטולי תחת 80 מ"מ"כ, לפחות שעה אחת שדורש תמיכה יונטרופית או IABP בתוך 24 שעות סביב הצנתור.

אנמיה = המטוקריט תחת 39% לגברים ו-36% לנשים.

אי ספיקת הלב III/IV ע"פ New York Heart Association
* (ע"פ פריט 17 ברשימת הספרות)