

S-Metformin (NPU26859)

Bakgrund, indikation och tolkning

Metformins biotillgänglighet anges till 50 – 60 % vid normaldos, men tenderar att minska vid högre doser (icke-linjär kinetik). I blodbanan går metformin in i de röda blodkropparna, som troligen fungerar som en reservoar för läkemedlet. Metformin metaboliseras inte, är inte proteinbundet och elimineras via njurarna. Halveringstiden i plasma hos friska försökspersoner efter oral dos är 2 - 6 timmar. Halveringstiden förlängs vid nedsatt njurfunktion och korrelerar med kreatinin clearance [1, 2].

Säkra data som beskriver behandlingseffekt i relation till serumkoncentration finns inte. Ett terapeutiskt referensområde har därför inte etablerats, dock ger koncentrationer >20 µmol/L ökad risk för laktacidosis och bör undvikas. Enstaka fallrapporter med koncentrationer på 40 – 80 µmol/L har beskrivits som toxiska i litteraturen [3, 4].

Metformin kan elimineras med hjälp av dialys.

Analysprincip

Acetonitril, innehållande Metformin-d6 som intern standard, tillsätts till proven för att fälla ut proteiner. Efter centrifugering av provet analyseras en del av supernatanten med masspektrometri (LC-MS/MS).

LC-MS/MS instrumentet är av typen trippel kvadrupol masspektrometer kopplat till en HPLC. Separation av olika provmolekyler sker i en LC kolonn. Provmolekyler som bildar positiva joner i sur miljö joniseras i jonkällan. Joniseringen sker enligt principen ESI (electrospray ionisation). I första kvadrupolen selekteras molekyljonen för aktuell komponent. I andra kvadrupolen fragmenteras molekyljonen med en för denna jon specifik energi. I tredje kvadrupolen selekteras ett av molekyljonens fragment, vanligtvis det med störst intensitet. Den resulterande jonintensiteten mäts med en elektronmultiplikator.

Referensintervall

Riktområde

Ett referensområde är inte etablerat.

Toxisk nivå: 40 – 80 µmol/L [4]

Metodkaraktistika

Interferenser och felkällor

Påverkan av hemolys, hyperlipidemi, hyperbilirubinemi och uremi är inte testad men vi antar att någon sådan inte finns på grund av den höga specificiteten i LC-MS/MS teknologin.

Mätområde och detektionsgräns

| Komponent | Kvantifieringsgräns | Mätintervall |
|-----------|---------------------|-----------------|
| Metformin | 0,20 µmol/L | 0,20–125 µmol/L |

Mätosäkerhet (enligt årsgenomgång för 2021)

| Komponent | Låg kontroll | | Hög kontroll | |
|-----------|-------------------|-----|-------------------|-----|
| | Börvärde (nmol/L) | CV% | Börvärde (nmol/L) | CV% |
| Metformin | 3,7 | 6 | 33 | 4 |

Riktighet

Ingen jämförelse har skett med annan metod eftersom sådan saknas i Sverige.

Spårbarhet

Kalibreringen är spårbar via analyscertifikat från leverantören av referenssubstanten.

Validering

Kvantifieringsnivå och kalibreringskurvan är fastställda med hjälp av data från metodutvecklingen. Robusthetstest är utfört och godkänt. Precisionsdata har erhållits mha de interna kontrollerna. En utvärdering av metodens kliniska nytta pågår och till dess avvaktas en ackreditering.

Övrig information

Metoden är inte ackrediterad.

Normal analysfrekvens är en gång varannan vecka eller när många prov inkommer.

Referenser

1. Clinical pharmacokinetics of metformin. Scheen AJ. Clin Pharmacokinet. 1996; 30(5):359-71.
2. Lactic Acidosis. Lactic Acidosis associated with metformin use in treatment of type 2 diabetes mellitus. Geriatrics. Depalo VA, Mailer K, Yoburn D och Craussman RS. Geriatrics 2005; 60(11):36, 39-41.
3. Fyra fall av laktatacidos vid metforminbehandling. Frid A, Sterner G. Läkartidningen 2006;03:2560–2.
4. Schulz M et al. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. Critical Care 2020;24:195
5. [18-478, Instrumenthandledning LCMSMS AB SCIEX QTRAP 6500plus-2](#)
6. [16-1092, Instruktion för utvärdering på LC-MS](#)
7. [17-201, Analysprotokoll Metformin](#)
8. [C-7665, Serum av plasma, Lund](#)
9. [C-7656, Instrumenthandledning LCMSMS Beräkningar](#)