

## LCMSMS-4

**S-Amiodaron (NPU01219)****S-Flekainid (NPU02059)****S-Quetiapin (NPU18999)****S-Klozapin (NPU04114)****S-Norklozapin (Desmetylklozapin) (NPU21702)**

### Bakgrund, indikation och tolkning

#### Amiodaron

Väldefinierat terapeutiskt intervall saknas och sambanden mellan koncentration och effekt respektive biverkningar är ofullständigt utredda. Analysen är av värde vid terapivikt, misstänkta biverkningar samt misstänkta interaktioner med andra substanser. Den antiarytmiska effekten har visats vara större vid plasmakoncentrationer över 1,5 µmol/L (1, 2). Ungefär 1/3 av patienterna som behandlats med amiodaron kan vara underdoserade och i dessa fall kan denna analys användas för att hitta den optimala dosen (3).

Det som korrelerar bäst till amiodarons toxicitet är den totala exponeringen, och amiodaronkoncentrationer över 4 µmol/L ökar risken för biverkningar (1, 4). Lung-biverkningar kan dock uppkomma vid låga serumkoncentrationer.

Amiodaron ackumuleras i vävnaderna och har en lång halveringstid på 30-120 dagar (5). Detta innebär att det tar flera månader att eliminera amiodaron efter avslutad behandling.

#### Flekainid

Den huvudsakliga indikationen för koncentrationsbestämning är frågeställningar gällande över- eller underdosering. Flekainid metaboliseras via CYP2D6, ett enzym som uppvisar genetisk variabilitet och/eller interaktionspotential med andra intagna substanser (6). Monitorering rekommenderas till patienter som behandlas med amiodaron eller med måttlig njursjukdom eftersom eliminering av flekainid från plasma kan vara markant långsammare (7).

Flekainid utsöndras huvudsakligen via njurarna (85 %), varav ca 30 % i oförändrad form. Flekainid uppvisar icke-linjär kinetik inom dosområdet vid upprepad dosering, dvs. en dosändring ger inte en tillsvarande proportionell ändring av serumkoncentrationen. Då en stor del av given dosen elimineras via njurarna har detta förmodligen bara betydelse vid nedsatt njurfunktion. Sammanfattningsvis visar flertalet studier att god effekt av flekainid fås vid serumkoncentrationer mellan 0,5-2,5 µmol/L, medan serumkoncentrationer > 1,7 µmol/L ökar risken för biverkningar (7). Bland allvarliga biverkningar kan noteras ventrikulära arytmier.

#### Klozapin/desmetylklozapin

Den huvudsakliga indikationen för koncentrationsbestämning är frågeställningar gällande behandlingsföljsamhet och över- eller underdosering. Klozapin metaboliseras via CYP1A2 och

Metodbeskrivning

**LCMSMS-4**Gäller för  
Klinisk kemi

LU

CYP2C19, enzym som uppvisar genetisk variabilitet och/eller interaktionspotential med andra intagna substanser [8]. Rökning inducerar aktiviteten i CYP1A2, vilket kan leda till lägre koncentrationer hos rökare [9] och ökad koncentration vid rökstopp, med resulterande risk för biverkningar. Även intag av koffein påverkar omsättningen av klozapin. Desmetylklozapin anses inte bidra nämnvärt till den farmakologiska effekten [8], men dess koncentration i relation till moder-substansens kan ge indikation på avvikelser i metabolism. Klozapin har en medelhalveringstid på 12 timmar (6-26 timmar) [10].

Det föreslagna referensområdet ligger på 1000-3000 nmol/L. Referensområdet gäller prover tagna som dalvärden i steady state, vid monoterapi för schizofreni. Koncentrationer över 2000 nmol/L medför ökad risk för epileptiska anfall.

En medicinsk bedömning följer med varje koncentrationsbestämning.

**Quetiapin:**

Den huvudsakliga indikationen för koncentrationsbestämning är frågeställningar gällande behandlingsföljsamhet och över- eller underdosering Quetiapin metaboliseras via CYP3A4 i huvudsak [8], ett enzym med potentiella interaktioner med andra substanser. Halveringstiden ligger kring 7 timmar [11].

Det föreslagna referensområdet ligger på 125-1300 nmol/L [8]. Referensområdet gäller prover tagna som dalvärden i steady state. Förhållandet mellan koncentration och klinisk effekt är inte entydigt. Vid behandling med depottabletter är koncentrationen 12 timmar efter senaste dos cirka dubbelt så hög som vid behandling som med direktverkande tabletter [12].

En medicinsk bedömning följer med varje koncentrationsbestämning.

**Analysprincip**

Metoden mäter flekainid, klozapin, desmetylklozapin, amiodaron, metadon och quetiapin med sina respektive deutererade homologer som intern standards.

Serum blandas med acetonitril/etanol, centrifugeras, varefter supernatanten efter ytterligare spädning analyseras med masspektrometri (LC-MS/MS), en teknologi som kännetecknas av god känslighet och mycket hög specificitet.

LC-MS/MS instrumentet är av typen trippel kvadrupol masspektrometer kopplad till en HPLC. Separation av olika provmolekyler sker i en HPLC-kolonn. Provmolekyler som bildar positiva joner i sur miljö joniseras i jonkällan. Joniseringen sker enligt principen API ES (atmospheric pressure ionisation electrospray). 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. Koncentrationen beräknas med hjälp av kalibratorer på 5 nivåer, quadratic fit med viktning  $1/x$ . Kurvan går inte igenom noll.

**Referensintervall****Riktområde:**

Amiodaron:

1 - 4  $\mu\text{mol/L}$  [5]

Utarbetad av

Dokumentförvaltare  
Anders Blomgren 166289Dokument id  
C-10192

Metodbeskrivning

**LCMSMS-4**

Gäller för  
Klinisk kemi

LU

Flekainid: 0,5 - 2,5 µmol/L [5]

Quetiapin: 125 - 1300 nmol/L

Klozapin: 1000 - 3000 nmol/L

Desmetylklozapin Inte aktuellt

Referensområden gäller prover tagna som dalvärden i steady state vid monoterapi.

**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**

Komponent	Enhet	Mätintervall
Amiodaron	µmol /L	0,031-8
Flekainid	µmol /L	0,031-8
Quetiapin	nmol/L	16-4000
Klozapin	nmol/L	31-8000
Desmetylklozapin	nmol/L	31-8000

**Mätosäkerhet (enligt årsgenomgång för 2021)**

Komponent	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Börvärde (nmol/L)	CV%	Börvärde (nmol/L)	CV%
Amiodaron	0,11	7	6,1	5
Flekainid	0,11	10	6,2	6
Quetiapin	50	7	3000	7
Klozapin	100	7	6000	6
Desmetylklozapin	117	6	7250	6

## Spårbarhet

Kalibreringen är spårbar via analyscertifikat från respektive leverantör av referenssubstanser.

## Riktighet

Kontroll av riktigheten för amiodaron, quetiapin, klozapin och flekainid kontrolleras genom deltagande i externt kontrollprogram (LGC Standards).

## Validering

Valideringen har utförts vid Klinisk kemi [13]. Riktigheten har verifierats genom jämförelse med de HPLC-metoder som tidigare var i bruk vid laboratoriet vad avser amiodaron och flekainid [13].

## Övrig information

Metoden är ackrediterad.

Normal analysfrekvens är en gång i veckan.

## Referenser

1. Staubli M, Bircher J, Galeazzi RL, Remund H, Studer H. Serum concentrations of amiodarone during long term therapy. Relation to dose, efficacy and toxicity. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24(4):485-94.
2. Van Herendael H, Dorian P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:465-72.
3. Seleng J, Hrudikova-Vyskocilova E, Kacirova I, Grundmann M. Therapeutic Drug Monitoring of Amiodarone and Desethylamiodarone. *Clinical Therapeutics.* 2017;39(8):e82.
4. Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician.* 2003;68(11):2189-96.
5. Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Critical Care.* 2020;24(1):195.
6. FASS. Produktresumé Tambocor (Flekainid): [www.fass.se](http://www.fass.se); 2022 [2022-02-18]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=19860829000012&docType=6&scrollPosition=683>.
7. Tamargo J, Capucci A, Mabo P. Safety of Flecainide. *Drug Safety.* 2012;35(4):273-89.
8. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgl R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018 Jan;51(1-02):9-62. doi: 10.1055/s-0043-116492. Epub 2017 Sep 14. Erratum in: *Pharmacopsychiatry.* 2018 Jan;51(1-02):e1. PMID: 28910830.

9. Palego L, Biondi L, Giannaccini G, Sarno N, Elmi S, Ciapparelli A, Cassano GB, Lucacchini A, Martini C, Dell'Osso L. Clozapine, norclozapine plasma levels, their sum and ratio in 50 psychotic patients: influence of patient-related variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002 Apr;26(3):473-80. doi: 10.1016/s0278-5846(01)00291-3. PMID: 11999897.
10. Produktresumé klorzapin Teva.
11. FASS. Produktresumé Quetiapin Actavis [Internet]. FASS; 2022 [uppdaterad 211118; citerad 20220214]. Hämtad från: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20071105000022&docType=6&scrollPosition=566#pharmacokinetic>
12. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009 Mar 17;33(2):199-204
13. Valideringsprotokoll Antiarytmika (och LCMSMS-4), Klinisk kemi och farmakologi.
14. [C-7506, Instrumenthandledning LCMSMS AB Sciex QTrap 5500-1, Lund](#)
15. [C-7656, Instrumenthandledning LCMSMS Beräkningar](#)
16. [17-320, Hamilton Microlab STARlet Robot \(Merkurius och Venus\)](#)
17. [16-1092, Instruktion för utvärdering på LC-MS](#)
18. [17-198, Analysprotokoll LCMS-4](#)
19. [C-7665, Serum av plasma, Lund](#)