

Laboratoriemedicin

Godkänt datum 2024-01-12

LÄS MER

LCMSMS-7

S-OH-Karbazepin (NPU10615)
S-Eslikarbazepin (NPU29859)
S-Topiramet (NPU09119)
S-Klobazam (NPU57457)
S-N-desmetylklobazam (NPU53066)

Bakgrund/Svar/Tolkning/Bedömning

Oxkarbazepin (Trileptal®) [1, 4, 5] används vid behandling av epilepsi [1-4]. Oxkarbazepin metaboliseras vanligen snabbt till metaboliten likarbazepin och det är denna som mäts [2, 3]. Metaboliten är monohydroxiderivatet av oxkarbazepin och benämns därför också OH-karbazepin eller 10-monohydroxiderivat (MHD) [1-3]. Likarbazepin är ett racemat bestående av R- och S-enantiomerer. S-enantiomeren finns som ett eget läkemedel och kallas då eslikarbazepin (Zebinix®).

Topiramet (Topimax®) används vid behandling av epilepsi och för andra indikationer. Topiramet saknar kliniskt relevanta aktiva metaboliter [1, 2]. En mindre del ($\approx 20\%$) av topiramet metaboliseras till ett antal inaktiva metaboliter. Vid oral administration och samtidig terapi med karbamazepin eller fenytoin ökar clearance på grund av inducering med 50 % och halveringstiden minskar med faktor 2 [1-3]. Topiramet binder till erythrocyter men bindningen är troligen mättad vid 9-30 $\mu\text{mol/L}$.

Klobazam (Frisium®) är en benzodiazepin som används som tilläggsmedicinering vid svårbehandlad epilepsi, d.v.s. i kombination med andra läkemedel. Klobazam metaboliseras till en aktiv metabolit, N-desmetylklobazam, genom cytokromenzymet CYP2C19. Både klobazam och N-desmetylklobazam bidrar till behandlingseffekten. Mätning av metaboliten har visat sig nyttigt då det finns genetiska mutationer på CYP2C19, och dessutom kan andra läkemedel påverka enzymaktiviteten (läkemedelsinteraktion) [1].

Indikationer för analys inkluderar dosoptimering vid nyinsättande, otillräcklig klinisk effekt och biverkningar/toxicitet. Referensintervallet för S-OH-karbazepin är 12-140 $\mu\text{mol/L}$ [1], S-Topiramet 6-30 $\mu\text{mol/L}$ [1], S-klobazam 0,1-1 $\mu\text{mol/L}$ [1] och S-N-desmetylklobazam 1-10 $\mu\text{mol/L}$ [1].

Vid serumkoncentrationer under referensintervallet är det lägre sannolikhet för terapeutisk effekt och vid serumkoncentrationer över referensintervallet är det högre risk för biverkningar/toxicitet. Det finns emellertid stor interindividuell variabilitet i optimalt terapeutiskt intervall. Ett individuellt optimalt terapeutiskt intervall kan fastställas genom att bestämma två eller fler serumkoncentrationer, vid uppnådd jämviktskoncentration (steady state) samt stabil anfallskontroll utan besvärande biverkningar.

Metodik/mätprincip

Metoden mäter topiramat med en deutererad homolog (topiramat-d12) som intern standard medan hydroxykarbazepin (OH-karbazepin), eslikarbazepin, klobazam och N-desmetylklobazam har ^{13}C -märkta analoger som intern standarder (OH-karbazepin- $^{13}\text{C}_6$, klobazam- $^{13}\text{C}_6$ respektive N-desmetylklobazam- $^{13}\text{C}_6$).

Serum blandas med acetonitril som innehåller intern standard, mixas och centrifugeras. Efter spädning av supernatanten analyseras denna med vätskekromatografi/masspektrometri (LC-MS/MS), en teknologi som kännetecknas av god känslighet och mycket hög selektivitet. LC-MS/MS instrumentet är av typen trippel kvadrupol masspektrometer kopplat till en HPLC. Separation av olika provmolekyler sker på 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.

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

Analys	Kvantifieringsgräns, $\mu\text{mol/L}$	Mätintervall $\mu\text{mol/L}$
OH-Karbazepin	1,0	1,0 - 256
Topiramat	1,0	1,0 - 256
Klobazam	0,063	0,063 – 16,0
N-desmetylklobazam	0,25	0,25 – 64,0

Mätosäkerhet (enligt årsgenomgång för 2022)

Komponent	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Börvärde ($\mu\text{mol/L}$)	CV%	Börvärde ($\mu\text{mol/L}$)	CV%
OH-Karbazepin	2	7	200	4
Topiramat	2	6	200	5
Klobazam	0,10	5	10	4
N-desmetylklobazam	0,50	7	50	6

Riktighet

DokumentID 30769677

Dokumentnamn Mb-LCMSMS-7

Original lagras elektroniskt. Användaren ansvarar för att gällande version används.

Riktigheten kontinuerligt genom deltagande i externt kontrollprogram (LGC Standards Proficiency).

Spårbarhet

Kalibreringen är spårbar via analyscertifikat från respektive leverantör av referenssubstanser, se Bilaga 1.

Validering

Valideringen har utförts vid Klinisk Kemi Lund, Labmedicin Skåne. Riktigheten har verifierats genom jämförelse med de HPLC och LC-MS/MS metoder som tidigare var i bruk vid laboratoriet samt i vissa fall genom jämförelse med annat laboratorium. I samband med införande av uppärbetning med robot gjordes en kompletterande valideringar av metoden där resultat från analys av patientprover samt interna kontroller jämfördes mellan manuell och automatiserad uppärbetning.

Referenslitteratur

1. Reimers, A. et al. (2018). Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug design, development and therapy* 12: 271-280
2. Ketter TA, Frye MA, Cora-Locatelli G, Kimbrell TA, Post RM. Metabolism and excretion of mood stabilizers and new anticonvulsants. *Cell Mol Neurobiol*, 1999,19:511-32.
3. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Kramer G, Tomson T, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*. 2003 Jun;25(3):347-63.
4. Zanotta N, Raggi ME, Radice L, Degrate A, Bresolin N, Zucca C. Clinical experience with topiramate dosing and serum levels in patients with epilepsy. *Seizure*. 2006 Mar;15(2):86-92.