

# Laboratoriemedicin

Godkänt datum 2024-04-02

## U-Missbruksläkemedel

U-Zolpidem (NPU53093)  
U-Zolpidem-fenyl-4-karboxylsyra (SKA05828)  
U-Zopiklon (SKA07008)  
U-Zaleplon (NPU27417)  
U-Pregabalin (NPU29314)  
U-Gabapentin (SKA02102)  
U-Metylfenidat (NPU58555)  
U-Ritalinsyra (NPU54291)  
U-Ketamin (NPU53243)  
U-Tapentadol (SKA01385)

## U-Pregabalin (verif)

U-Pregabalin (NPU29314)

## Bakgrund

### U-Missbruksläkemedel

I dagens samhälle är missbruk av beroendeframkallande läkemedel vanligt. Framförallt läkemedel med lugnande och smärtstillande effekt. Med denna metod bestäms flera vanligt förekommande läkemedel som har missbrukspotential och som under en längre tid starkt har efterfrågats från beroendevården i Skåne.

För att påvisa förekomsten av olika missbruksläkemedel i urin, används en kromatografisk metod med masspektrometrisk detektion (LC-MS/MS), i likhet med andra verifikationsmetoder.

*U-Missbruksläkemedel* beställs som en gruppanalys, inte som enstaka analyser.

**När analys av U-Missbruksläkemedel beställs får man svar på alla substanser som ingår i metoden.** Alla de analytiska fynd som erhålls vid analysundersökningen kommer att svaras ut.

Följande substanser ingår i metoden:

- *Zolpidem* och metaboliten *Zolpidem-fenyl-4-karboxylsyra*
- *Zopiklon*
- *Zaleplon*
- *Pregabalin*
- *Gabapentin*
- *Metylfenidat* och metaboliten *Ritalinsyra*
- *Ketamin*
- *Tapentadol*

Se tabell nedan över analyserad substans/metabolit (nedbrytningsprodukt) till respektive läkemedel:

Läkemedel	Läkemedelsgrupp	Läkemedelssubstans	Analyserad substans/metabolit
<i>Stilnoct, Zolpidem</i>	Sömnmedel och lugnande medel	Zolpidem	<b>Zolpidem, Zolpidem-fenyl-4-karboxylsyra</b>
<i>Imovane, Zopiklon</i>		Zopiklon	<b>Zopiklon</b>
<i>Sonata (avregistrerat)</i>		Zaleplon	<b>Zaleplon</b>
<i>Lyrica, Brieka, Pregabalin</i>	Antiepileptika	Pregabalin	<b>Pregabalin</b>
<i>Gabapentin, Neurontin</i>		Gabapentin	<b>Gabapentin</b>
<i>Concerta, Medikinet, Ritalin, Medanef, Metylfenidat</i>	Medel vid ADHD, psykostimulantia	Metylfenidat	<b>Metylfenidat, Ritalinsyra</b>
<i>Ketalar, Ketanest, Ketamin</i>	Anestetikum	Ketamin	<b>Ketamin</b>
<i>Palexia</i>	Analgetikum	Tapentadol	<b>Tapentadol</b>

### U-Pregabalin (verif)

I dagens samhälle är missbruk av beroendeframkallande läkemedel vanligt. Framförallt läkemedel med lugnande och smärtstillande effekt. Indikationer för behandling med pregabalin är smärtbehandling (perifer och central neuropatisk smärta) och tilläggsbehandling vid epilepsi hos vuxna. Det kan även användas vid generaliserat ångestsyndrom. Utsättningsymtom förekommer och utsättning av läkemedel ska därför ske gradvis.

Nedtrappningen ska pågå minst en vecka [A].

Effekten sker genom att pregabalin binder till kalciumkanaler i det centrala nervsystemet. Vid fasta absorberas läkemedlet snabbt, medan man ser att intag tillsammans med mat minskar absorptionshastigheten. Halveringstiden är i snitt 6,3 timmar. Pregabalin elimineras till största del i oförändrad form vid njurarna (< 2 % av dosen återfinns i urinen som metaboliter) och utsöndringen är alltså beroende av njurfunktionen [A].

Pregabalin kan förstärka effekterna av etanol och lorazepam. Det har förekommit rapporter om andningssvikt och koma hos patienter som använt pregabalin tillsammans med opioider och/eller med andra läkemedel med nedsättande effekt på CNS.

För att påvisa förekomsten av pregabalin i urin, används en screeningmetod baserad på ett reagens från ARK Diagnostics Inc. [B]. Positiva fynd från screeningen verifieras med en LC-MS/MS-metod, som bestämmer koncentrationen av pregabalin.

## Metodik/mätprincip

Urinprovet hydrolyseras med enzymet  $\beta$ -glukuronidas för att bryta eventuell glukuronid. Proteiner i urinen fälls med acetonitril och sedan centrifugeras provet. Efter centrifugering späds provet innan injektion på LC-MS/MS. Bestämning av de olika läkemedlen sker med masspektrometri (LC-MS/MS), en teknik med god känslighet och mycket hög specificitet. LC-MS/MS instrumentet är av typen trippel kvadrupol masspektrometer kopplat till en HPLC. Beräkning sker mot kalibreringskurva i 6 nivåer.

## Interferenser och felkällor

Humanurin innehåller inga endogena föreningar som interfererar med metoden.

## Mätområde

Mätområde: 30 – 5 000  $\mu\text{g/L}$  [9]. En spädning 1:50 sker rutinmässigt på höga prover med ett utökat mätområdet till 250 000  $\mu\text{g/L}$ .

## Spårbarhet

Kalibratorerna är spårbara via analyscertifikat från respektive leverantör av referenssubstans.

Zolpidem	Analyscertifikat Cerilliant
Zolpidem-d6 (IS)	Analyscertifikat Cerilliant
Zolpidem- fenyl -4-karboxylsyra	Analyscertifikat Cerilliant
Zolpidem- fenyl -4-karboxylsyra-d4 (IS)	Analyscertifikat Cerilliant
Zopiklon	Analyscertifikat Cerilliant
Zopiklon-d4 (IS)	Analyscertifikat Cerilliant
Zaleplon	Analyscertifikat Cerilliant
Zaleplon-d4 (IS)	Analyscertifikat Cerilliant
Pregabalin	Analyscertifikat Cerilliant
Pregabalin-d6 (IS)	Analyscertifikat Cerilliant
Gabapentin	Analyscertifikat Cerilliant
Gabapentin-d10 (IS)	Analyscertifikat Cerilliant
Metylfenidat	Analyscertifikat Cerilliant
Metylfenidat-d9 (IS)	Analyscertifikat Cerilliant
Ritalinsyra	Analyscertifikat Cerilliant
Ritalinsyra-d10 (IS)	Analyscertifikat Cerilliant
Ketamin	Analyscertifikat Cerilliant
Ketamin-d4 (IS)	Analyscertifikat Cerilliant alt. Chiron
Tapentadol	Analyscertifikat Cerilliant
Tapentadol-d3 (IS)	Analyscertifikat Cerilliant alt. Chiron

## Mätosäkerhet

Data under perioden 230101-231015.

	Nivå (µg/L)	Antal (n)	Medelvärde (µg/L)	Total CV%	Fastställd mätvariation (CV%)
Zolpidem	50	262	53,0	<b>6,3</b>	<b>13</b>
	500	261	507	<b>5,1</b>	<b>10</b>
	3000	260	3024	<b>5,0</b>	<b>10</b>
Zolpidemsyra	50	262	51,5	<b>8,3</b>	<b>13</b>
	500	261	506	<b>6,3</b>	<b>10</b>
	3000	260	3025	<b>5,9</b>	<b>10</b>
Zopiklon	50	250	54,1	<b>13,6</b>	<b>13</b>
	500	249	502	<b>12,4</b>	<b>13</b>
	3000	250	3003	<b>11,9</b>	<b>13</b>
Zaleplon	50	263	52,9	<b>7,3</b>	<b>13</b>
	500	261	508	<b>5,3</b>	<b>10</b>
	3000	261	3026	<b>5,3</b>	<b>10</b>
Pregabalin	100	261	105,3	<b>8,7</b>	<b>15</b>
	500	262	521	<b>5,0</b>	<b>10</b>
	3000	262	3059	<b>5,0</b>	<b>10</b>
Gabapentin	100	262	102,8	<b>5,4</b>	<b>10</b>
	500	262	521,5	<b>5,2</b>	<b>10</b>
	3000	264	3080	<b>4,9</b>	<b>10</b>
Metylfenidat	100	264	102,2	<b>4,7</b>	<b>10</b>
	500	261	507	<b>5,1</b>	<b>10</b>
	3000	263	3055	<b>5,2</b>	<b>10</b>
Ritalinsyra	100	265	102,4	<b>5,1</b>	<b>12</b>
	500	262	518	<b>4,9</b>	<b>12</b>
	3000	261	3101	<b>4,7</b>	<b>10</b>
Ketamin	50	264	54,0	<b>6,4</b>	<b>13</b>
	500	261	520	<b>5,0</b>	<b>10</b>
	3000	263	3078	<b>4,9</b>	<b>10</b>
Tapentadol	100	265	105,8	<b>4,7</b>	<b>10</b>
	500	263	511	<b>4,4</b>	<b>10</b>
	3000	264	3083	<b>4,6</b>	<b>10</b>

## Riktighet

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

## Validering

Validering har utförts av Klinisk kemi i Lund. Riktigheten har verifierats genom jämförelse med annat laboratorium [9]. I samband med införande av uppabetning med robot gjordes kompletterande valideringar av metoden där resultat från analys av patientprover, samt interna kontroller jämfördes mellan manuell och automatiserad uppabetning [18, 19].

## Referenslitteratur

- A. FASS. Produktresumé Pregabalin 1A Farma, FASS; 2022 [uppdaterad 20220908]. Hämtad från <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20160122000013&docType=6&scrollPosition=462.287109375>
- B. Produktblad ARK: ARK Pregabalin II Assay, ARK Diagnostics Inc., 1600-0909-00 Rev 01.