

LCMSMS-9

S-Tramadol (NPU26840)

S-O-desmetyl-tramadol (NPU27453)

S-Metadon (NPU04113)

Bakgrund/Svar/Tolkning/Bedömning

Vid frågor om tolkning av läkemedelskoncentrationer finns klinisk farmakologisk konsultläkare tillgänglig på tel. 046-17 46 20 (helgfri vardag kl. 08.15–16.00).

Metadon

Metadon (Metadon Pharmacia) är ett läkemedel som används för behandling av opioidberoende. Halveringstiden är 13-47 timmar. Metaboliseringen av metadon sker huvudsakligen genom CYP3A4 till en inaktiv metabolit. Läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A4 kan påverka nivåerna av metadon i blodet. Ungefär 25 % av metadonet utsöndras oförändrat i urinen [3, 4]. Metadon förekommer i blodet som två enantiomerer, levometadon och dextrometadon. Levometadon har en upptill 50-faldig högre biologisk aktivitet än dextrometadon. [3]. LC-MS/MS metoden mäter totala koncentrationen av metadon, dvs summan av de två enantiomererna i proteinbunden (96 – 98 %) och fri form (2 – 4 %).

Vid oklara kliniska fall kan det vara bra att analysera metadon med en enantiomerspecifik metod. En sådan analys utförs vid Klinisk Farmakologi, Universitetssjukhuset, Solna.

Tramadol

Tramadol är ett smärtstillande läkemedel i gruppen opioider. Den smärtstillande effekten förmedlas inte av modersubstansen utan av den aktiva metaboliten O-desmetyl-tramadol som medbestäms i analysen. Serumkoncentrationen till O-desmetyl-tramadol är vanligen bara 10 – 20 % av modersubstansens, men den har 1000 – 2000 gånger högre affinitet till μ -opioidreceptorer. Metabolismen till O-

desmetyl-tramadol sker genom cytokromenzymet CYP2D6 som finns i olika genetiska varianter. Personer med låg enzymaktivitet (s.k. långsamma metaboliserare) får liten till ingen smärtstillande effekt av tramadol även vid höga doser medan personer med högre enzymaktivitet än normalt (s.k. ultrasnabba metaboliserare) får mycket höga koncentrationer av metaboliten med risk för biverkningar/överdosering även vid normala doser.

Modersubstansen är däremot en kraftig serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (s.k. SNRI) och kan i kombination med andra serotonerga läkemedel ge serotonergt syndrom, ett livshotande tillstånd. Som alla opioider har tramadol en missbrukspotential. Analysen är huvudsakligen indicerat vid brist på effekt/symtom på överdosering trots normal dos, monitorering av nedtrappning efter längre tids användning/missbruk samt diagnostik av tillstånd med serotonerga biverkningar inkl. serotonergt syndrom.

Metodik/mätprincip

Metoden analyserar metadon, tramadol samt O-desmetyltramadol med dess deutererade analoger (metadon-d3, tramadol-d6 samt O-desmetyltramadol-d6).

Serum blandas med metanol som innehåller IS, centrifugeras, varefter supernatanten efter spädning analyseras 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. Separation av olika provmolekyler sker i en LC-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 molekylljonen för aktuell komponent. I andra kvadrupolen fragmenteras molekylljonen med en för denna jon specifik energi. I tredje kvadrupolen selekteras ett av molekylljonens fragment, vanligtvis det med högst 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	Enhet	Kvantifieringsgräns	Mätintervall
Tramadol	nmol/L	15,6	39,1–10000
O-desmetyl-tramadol	nmol/L	39,1	7,8–2000
Metadon	nmol/L	7,8	15,6–4000

Mätosäkerhet (från validering 2023)

Analys	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Börvärde (nmol/L)	CV%	Börvärde (nmol/L)	CV%
Tramadol	90,0	5,4	5500	5,9
O-desmetyl-tramadol	15,0	5,1	980	8,1
Metadon	32,0	7,3	2000	4,8

Riktighet

Riktigheten kontinuerligt genom deltagande i externt kontrollprogram (LGC Standards Proficiency). Extern kontroll för O-desmetyltramadol finns inte tillgänglig.

Spårbarhet

Kalibreringen är spårbar via analyscertifikat från respektive leverantör av referenssubstanser, se Kemikalier och reagens.

Validering

Valideringen har utförts vid Klinisk Kemi och farmakologi Lund, Labmedicin Skåne.

Referenslitteratur

1. Steady-state pharmacokinetics of (R)- and (S)-methadone in methadone maintenance patients. David J.R. Foster, Andrew A. Somogyi, Kyle R. Dyer et. Al. Br J Clin Pharmacol 50 (2000) 427-440.
2. Ferrari A, Ciccia C P R, Bertolini A, Sternieri E. Methadone – metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Res 50 (2004), 551-559.
3. Schulz et al. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. Critical Care 2020;24:195
4. Hiemke C et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. 2018 Jan;51(1-02):9-62