

Arbeitsanleitung / Manual

*Nur für den Gebrauch durch Fachpersonal /
For professional use only*

IDK[®] Psychotropic Medication 2 (Neuroleptics) LC-MS/MS Kit

***Zur in-vitro-Bestimmung von
sieben Neuroleptika in Serum***

***For the in vitro determination of
seven neuroleptics in serum***

Gültig ab / Valid from 2025-02-07

REF KM6320

Σ
300

+2°C
+8°C

IVD

CE



Immundiagnostik AG, Stubenwald-Allee 8a, 64625 Bensheim, Germany

Tel.: +49 6251 70190-0

Fax: + 49 6251 70190-363

e.mail: info@immundiagnostik.com

www.immundiagnostik.com

SICHERHEITSHINWEISE

Dieses Zubehör ist ausschließlich nach der beigefügten Arbeitsanleitung zu nutzen. Wichtige Sicherheitshinweise zu diesem Produkt sind dem **SICHERHEITSHINWEISE** zu entnehmen.

Inhalt

SICHERHEITSHINWEISE	2
1. ZWECKBESTIMMUNG	2
2. EINLEITUNG	2
3. INHALT DER TESTPACKUNG	4
4. BENÖTIGTE MATERIALIEN (NICHT IM KIT ENTHALTEN)	4
5. VORBEREITUNG UND LAGERUNG DER REAGENZIEN	5
<i>Kalibratoren und Kontrollen</i>	5
<i>Fällungsreagenz</i>	6
<i>Mobile Phase A und B</i>	6
<i>Autosampler Waschlösung</i>	6
6. HALTBARKEIT, STABILITÄT UND VORBEREITUNG DER PROBE	6
7. LC-MS/MS METHODE	7
8. QUALITÄTSKONTROLLE	7
<i>Ergebnisse der LC-MS/MS und Referenzwerte</i>	8
9. TESTCHARAKTERISTIKA	8
<i>Wiederholbarkeit - intra-day Präzision</i>	8
<i>Reproduzierbarkeit - inter-day Präzision</i>	9
<i>Messbereich mit Quantifizierungsgrenze (LOQ)</i>	9
10. SICHERHEITSHINWEISE	9
11. ENTSORGUNG	10
12. TECHNISCHE MERKMALE	10
13. ALLGEMEINE HINWEISE ZUM TEST	10
14. LITERATUR	11
15. SYMBOLERKLÄRUNGEN	13

1. ZWECKBESTIMMUNG

Der Verwendungszweck dieses Kits ist die Unterstützung der therapeutischen Arzneimittelüberwachung (TDM) von verschiedenen Psychopharmaka (Aripiprazol, Clozapin, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon & 9-OH-Risperidon). Die Bestimmung der Medikamentenspiegel erfolgt durch Quantifizierung der Psychopharmaka in Serum mittels automatisierter quantitativer LC-MS/MS-Assay-Technologie. Dieses Kit ist nur für den professionellen Gebrauch im Labor bestimmt.

2. EINLEITUNG

Die therapeutische Arzneimittelüberwachung (TDM) basiert auf der Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen Blutkonzentration und klinischer Wirkung (therapeutische Verbesserung und unerwünschte Wirkungen) besteht. Außerdem wird angenommen, dass es einen Konzentrationsbereich des Arzneimittels gibt, das "therapeutische Fenster", welches durch maximale Wirksamkeit und maximale Sicherheit gekennzeichnet ist [1]. Dieser LC-MS/MS-Assay von Immundiagnostik AG umfasst die Neuroleptika/Antipsychotika Aripiprazol, Clozapin, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und 9-OH-Risperidon.

Die Antipsychotika werden zur Behandlung von Schizophrenie und schizoaffektiver Störung, mittelschweren bis schweren manischen Episoden, bipolaren Störungen, zur Behandlung von anhaltender Aggression und psychotischen Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz, Psychosen im Verlauf der Parkinson-Krankheit, zur Akutbehandlung von Delirien, zur Behandlung von Tic-Störungen einschließlich des Tourette-Syndroms und zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer Chorea bei der Huntington-Krankheit eingesetzt [2-7].

Die Antipsychotika haben eine ausgeprägte interindividuelle pharmakokinetische Variabilität und ein enges therapeutisches Fenster. Studien über den Zusammenhang zwischen Blutkonzentration und klinischer Wirkung haben diesen Zusammenhang für die Antipsychotika bestätigt. Daher wird in den Konsensus-Leitlinien für TDM in der Psychiatrie ein TDM für Aripiprazol, Risperidon und Quetiapin empfohlen. TDM erhöht die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Pharmakotherapie bei Therapieversagern. Bei subtherapeutischen Arzneistoffkonzentrationen im Blut besteht ein erhöhtes Risiko für Therapieversagen. Bei supratherapeutischen Arzneistoff-Konzentrationen im Blut besteht ein erhöhtes Risiko für Unverträglichkeiten oder eine Vergiftung. Das TDM von Clozapin, Olanzapin und Haloperidol wird in den Konsensus-Leitlinien für das TDM in der Psychiatrie dringend empfohlen. Bei Arzneistoffkonzentrationen innerhalb der berichteten therapeutischen Referenzbereiche besteht die höchste Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Pharmakotherapie oder einer Remission. Bei subtherapeutischen Arzneistoffkonzentrationen im Blut ist die Ansprechrate

mit Placebo unter akuter Behandlung vergleichbar und es besteht ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall unter chronischer Behandlung. Bei supratherapeutischen Arzneistoffkonzentrationen im Blut besteht ein erhöhtes Risiko für Unverträglichkeiten oder einer Vergiftung [1].

TDM wird daher (dringend) für die Dosistitration zu Beginn der Behandlung und bei besonderen Indikationen empfohlen. Dazu zählen z. B. Patienten mit Therapieversagen, unerwünschten Ereignissen, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln, relevanten Begleiterkrankungen wie Patienten mit veränderter hepatischer und/oder renaler Clearance, Vorliegen einer Infektion oder Patienten, die mit dem Rauchen beginnen oder aufhören, Patienten mit veränderter CYP2D6-, CYP1A2-, CYP3A4- oder CYP2C19-Stoffwechselaktivität sowie bei Verdacht auf Non-Adhärenz. Die Referenzkonzentrationen basieren auf der Literatur und ein Überblick über die Zielkonzentrationen findet sich in mehreren Artikeln sowie in den Konsensus-Leitlinien für das TDM in der Psychiatrie [1].

Das TDM von Clozapin wird auch in der Zusammenfassung der Produktmerkmale (Summary of Product Characteristics, SPC) in klinischen Situationen empfohlen, z. B. wenn ein Patient mit dem Rauchen aufhört (ein veränderter Metabolismus von Clozapin kann zu einer veränderten Clozapin-Exposition führen), wenn Begleitmedikamente interagieren und die Clozapin-Blutkonzentration erhöhen oder verringern können, wenn der Verdacht auf einen schlechten Clozapin-Stoffwechsel besteht, wenn ein Patient eine Lungenentzündung oder eine andere schwere Infektion hat (ein veränderter Clozapin-Stoffwechsel kann zu einer veränderten Clozapin-Exposition führen) und beim Auftreten von Symptomen, die auf eine Toxizität hindeuten (unerwünschte Ereignisse) [6]. Darüber hinaus wird eine hohe pharmakokinetische Variabilität von Clozapin zwischen Patienten beobachtet [8]. Diese pharmakokinetische Variabilität in Kombination mit einer guten Korrelation zwischen Clozapin-Blutkonzentrationen und Wirksamkeit/Toxizität macht ein TDM auch zu Beginn der Clozapin-Behandlung für die Dosistitration, bei unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung, bei vermuteter Non-Adhärenz und bei der Verwendung hoher Clozapin-Dosen sinnvoll [9-12].

Ein TDM von Haloperidol wird wegen der hohen interindividuellen Variabilität der Blutkonzentration dringend empfohlen, insbesondere wenn andere Arzneimittel wie Antiepileptika oder Antiparkinsonmittel verabreicht werden [13-15]. Weiterhin weist die Pharmakokinetik von Haloperidol und die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung eine hohe Variabilität zwischen den Probanden auf [7].

Auch für neuere Antipsychotika wie Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und 9-OH-Risperidon wurden Beziehungen zwischen der Arzneimittelkonzentration im Blut und der klinischen Wirksamkeit berichtet [11,13,14,16-22].

Neben dem TDM ist die Messung der Blutkonzentration von Antipsychotika hilfreich bei der Behandlung einer Intoxikation mit einem dieser Medikamente [1,23-25]. Die Messung der Blutkonzentration hilft bei der Identifizierung von Intoxikationen und der Steuerung des klinischen Patientenmanagements. In solchen Situationen kann der Immundiagnostik AG LC-MS/MS-Assay eine schnelle, empfindliche und zuverlässige Messung der Blutkonzentrationen ermöglichen, um die Behandlung von Intoxikationen mit Aripiprazol, Clozapin, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon oder 9-OH-Risperidon mittels LC-MS/MS zu steuern.

3. INHALT DER TESTPACKUNG

Art.-Nr.	Bezeichnung	Kit-Komponenten	Menge
KM6320	AUTOWASH	Autosampler Waschlösung	1 x 1 000 ml
	CAL1-6	Kalibratoren 1-6, lyophilisiert (Konzentration siehe Produktspezifikation)	je 2 x 500 µl pro Level
	CTRL1-3	Kontrollen 1-3, lyophilisiert (Konzentration siehe Produktspezifikation)	je 3 x 500 µl pro Level
	INTSTD	Interner Standard	3 x 2,5 ml
	PREC	Fällungsreagenz	3 x 40 ml
	MOPHAA	Laufmittel A	1 x 250 ml
	MOPHAB	Laufmittel B	1 x 250 ml

Bitte verwenden Sie für Nachbestellungen von Einzelkomponenten als Bestellnummer die Artikelnummer gefolgt von der Bezeichnung ohne Leerzeichen.

4. BENÖTIGTE MATERIALIEN (NICHT IM KIT ENTHALTEN)

Folgendes Zubehör wird für die IDK® Psychopharmaka 2 (Neuroleptika) LC-MS/MS Applikation benötigt (nicht im Kit enthalten):

- Präzisionspipetten und Einmalpipettenspitzen mit variablen Volumina von 10–1 000 µl
- Zentrifuge, 10 000 g
- Vortex-Mixer
- Standard-Labor-Einmalreaktionsgefäße aus Kunststoff (z. B. 1,5 ml)
- LC-MS/MS-Anlage und passende LC-MS Probenvials
- Reinstwasser (Leitfähigkeit $\leq 0,055 \mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25 °C, Partikelgröße $\leq 0,2 \mu\text{m}$)

Separat kann folgendes Zubehör für die IDK® Psychopharmaka 2 (Neuroleptika) LC-MS/MS Applikation bei der Immundiagnostik AG bestellt werden:

- HPLC Säule (KM6320SP)
- alle Einzelkomponenten

Bitte kontaktieren Sie uns für Ihre individuelle Lösung und fordern Sie unsere Einzelkomponenten-Preisliste an.

5. VORBEREITUNG UND LAGERUNG DER REAGENZIEN

Hinweis: Bitte nehmen Sie die Kit-Komponenten sofort nach Erhalt aus der Transportverpackung und beachten Sie die auf den Produktetiketten aufgedruckten Hinweise zu den Lagerbedingungen. Alle Komponenten sollten lichtgeschützt, trocken und bei der angegebenen Lagertemperatur gelagert werden.

Kalibratoren und Kontrollen

Handhabung:

Entfernen Sie die Kappe und den Gummistopfen stets vorsichtig (um Verluste des Inhalts zu vermeiden).

Rekonstituieren Sie die Kalibratoren und Kontrollen wie folgt:

- Rekonstituieren Sie jeden CAL und jede CTRL mit genau 500 µl destilliertem oder deionisiertem Wasser und inkubieren Sie diese 15 min bei Raumtemperatur.
- Die Komponente anschließend gründlich mischen, um sicherzustellen, dass sich das gesamte Trockenmaterial aufgelöst hat; dabei nicht zu stark schütteln, um Schaumbildung zu vermeiden.
- Die angesetzte Komponente während des Testverfahrens wie eine Patientenprobe handhaben.

Stabilität und Lagerung:

Vor der Rekonstitution:	2–8°C	Bis zu dem auf dem Produktetikett angegebenen Verfallsdatum.
nach der Rekonstitution:	2–8°C	5 Tage
nach der Rekonstitution:	-20°C	1 Monat

Probenvorbereitung

	1,5 ml Reaktionsgefäß	96-Well-Plate
1.	100 µl Probe, CAL oder CTRL in eine Kavität bzw. ein Reaktionsgefäß vorlegen.	
2.	50 µl INTSTD hinzugeben.	
3.	Reaktionsgefäß für mind. 30s vortexen.	Platte mind. 15 min schütteln lassen.
4.	350 µl PREC hinzugeben.	
5.	Reaktionsgefäß für mind. 30s vortexen.	Platte mind. 15 min schütteln lassen.
6.	Zentrifugation bei mind. 10 000 g für 5 min.	
7.	Den Überstand in ein geeignetes LC-MS-Probenvial oder 96-Well-Platte für den LC-MS-Autosampler überführen.	
8.	Injektion in das LC-MS/MS System (siehe Application Note).	

7. LC-MS/MS METHODE

Die Parameter zur Einstellung der LC-MS/MS-Methode entnehmen Sie bitte der Application Note oder wenden Sie sich an lcms@immundiagnostik.com.

8. QUALITÄTSKONTROLLE

Wir empfehlen Kontrollen bei jedem Testansatz mitzumessen. Die Ergebnisse der Kontrollen werden verwendet, um die Genauigkeit der Methode zu bestätigen. Liegen einer oder mehrere Werte der Qualitätskontrolle außerhalb des angegebenen Bereiches (siehe Produktspezifikation), kann Immundiagnostik AG die Richtigkeit der Testergebnisse nicht gewährleisten.

Ergebnisse der LC-MS/MS und Referenzwerte

Der Test liefert einen bestimmten Wert für den Analyten, der immer mit entsprechenden Referenzwerten verglichen werden muss, um ihn für den jeweiligen Patienten zu interpretieren.

Da die gemessenen Substanzen im menschlichen Körper nicht natürlich vorkommen, können keine klassischen Referenzwerte wie bei endogenen Substanzen herangezogen werden. Für pharmazeutische Substanzen gelten andere Werte, wie z.B. Normaldosierung, Obergrenze und Toxizität. Da diese Informationen (patienten-) spezifisch und technischer Natur sind, verweist die Immundiagnostik AG auf das medizinische Fachpersonal, unter dessen Aufsicht die Tests durchgeführt werden.

Wenden Sie sich für die Interpretation der Ergebnisse immer an eine ausgebildete medizinische Fachkraft, die über Fachwissen auf dem Gebiet verfügt, für das dieser Test entwickelt wurde.

Die Interpretation der Ergebnisse dieses Tests hängt auch wesentlich von den individuellen Merkmalen des betreffenden Patienten ab. Die Immundiagnostik AG empfiehlt, auch diese Angaben zu berücksichtigen.

9. TESTCHARAKTERISTIKA

Wiederholbarkeit - intra-day Präzision

Analyt	CV		
	Kontrolle 1 [%]	Kontrolle 3 [%]	Patientenprobe [%]
Aripripazol	2,5	2,0	3,0
Clozapin	2,6	1,9	2,0
Haloperidol	3,4	2,2	2,6
Olanzapin	4,0	3,9	1,9
Quetiapin	2,2	3,2	2,6
Risperido	2,4	2,7	2,0
9-OH-Risperidon	2,1	2,5	2,4

Reproduzierbarkeit - inter-day Präzision

Analyt	CV		
	Kontrolle 1 [%]	Kontrolle 3 [%]	Patientenprobe [%]
Aripripazole	4,7	6,9	8,8
Clozapine	4,6	5,5	5,4
Haloperidol	4,6	5,3	6,5
Olanzapine	7,7	5,2	6,6
Quetiapine	3,9	4,1	4,2
Risperidon	4,6	7,9	9,8
9-OH-Risperidon	4,0	5,7	6,8

Messbereich mit Quantifizierungsgrenze (LOQ)

Analyt	[µg/l]
Aripripazole	6,61–1 400
Clozapine	14,59–2 000
Haloperidol	< 0,52–150
Olanzapine	< 1,48–660
Quetiapine	< 3,57–1 500
Risperidon	< 0,57–320
9-OH-Risperidon	< 0,91–360

10. SICHERHEITSHINWEISE

- Das für Kitkomponenten verwendete humane Material wurde auf Hepatitis B-Oberflächenantigen und Antikörper für HIV-1, HIV-2 und HIV p24 Antigen, anti-HTLV 1&2, HCV, HIV-Genom sowie Syphilis getestet und für negativ befunden. Dennoch wird empfohlen, die Kitkomponenten als Vorsichtsmaßnahme immer wie potentiell infektiöses Material zu behandeln.

- Es sind die auf den Einzelkomponenten angegebenen GHS-Symbole und Spezifikationen der Sicherheitsdatenblätter (auf Anfrage bei Immundiagnostik AG erhältlich) zu beachten. Beim Arbeiten mit diesen Reagenzien sind die gesetzlichen Schutzvorkehrungen einzuhalten.
- Reagenzien dieser Testpackung enthalten organische Lösungsmittel. Berührungen mit der Haut oder den Schleimhäuten sind zu vermeiden.

11. ENTSORGUNG

Autosampler Waschlösung (AUTOWASH), Laufmittel A (MOPHAA), Laufmittel B (MOPHAB) und Fällungsreagenz (PREC) müssen als halogenfreier Lösungsmittelabfall entsorgt werden.

Die Kalibratoren (CAL1–6) und Kontrollen (CTRL1–3) sollten als potentiell infektiöses Material gemäß der örtlichen Vorschriften entsorgt werden.

12. TECHNISCHE MERKMALE

- Reagenzien der Kitpackung dürfen nicht mit anderen Chargen gemischt werden.
- Die Reagenzien dürfen nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums nicht mehr verwendet werden.
- Die Bestimmung ist immer nach der im Kit beigefügten Arbeitsanleitung durchzuführen.
- Stopfen und Verschlüsse verschiedener Reagenzien dürfen nicht vertauscht werden.
- Die Einzelkomponenten des Kits sind maximal für die angegebene Anzahl an Testdurchführungen ausgelegt. Ein bereits verwendeter Anteil der Komponenten darf nicht wiederverwendet werden.

13. ALLGEMEINE HINWEISE ZUM TEST

- Dieser Kit wurde nach der IVD Richtlinie 98/79/EG hergestellt und in den Verkehr gebracht.
- *IDK*® ist eine Marke der Immundiagnostik AG.

- Alle im Kit enthaltenen Reagenzien dürfen ausschließlich zur *In-vitro*-Diagnostik verwendet werden.
- Für die Qualitätskontrolle sind die für Laboratorien erstellten Richtlinien zu beachten.
- Die Testcharakteristika wie Inkubationszeiten, Inkubationstemperaturen und Pipettiervolumina der verschiedenen Komponenten wurden vom Hersteller festgelegt. Nicht mit dem Hersteller abgesprochene Veränderungen in der Testdurchführung können die Resultate beeinflussen. Die Firma Immundiagnostik AG übernimmt für die hierdurch entstandenen Schäden und Folgeschäden keine Haftung.
- Schwerwiegende Vorkommnisse sind der Immundiagnostik AG und den nationalen Aufsichtsbehörden zu melden.
- Sollten eine oder mehrere Komponenten des Testkits beschädigt, unvollständig (siehe Liste der Testbestandteile) oder Präzipitate in den gebrauchsfertigen Lösungen sichtbar sein, kontaktieren Sie bitte Immundiagnostik AG.
- Bei Gewährleistungsansprüchen ist das beanstandete Material mit schriftlicher Erklärung innerhalb von 14 Tagen zum Hersteller, der Immundiagnostik AG, zurückzusenden.
















14. LITERATUR

1. Hiemke et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9-62.
2. Summary of Product Characteristics Olanzapine. Available via: <https://www.ema.europa.eu>.
3. Summary of Product Characteristics Quetiapine. Available via: <https://www.ema.europa.eu>.
4. Summary of Product Characteristics Aripiprazole. Available via: <https://www.ema.europa.eu>.
5. Summary of Product Characteristics Risperidon. Available via: <https://www.ema.europa.eu>.
6. Summary of Product Characteristics Zaponex. Available via: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Summary of Product Characteristics Haloperidol. Available via: <https://www.ema.europa.eu>.
8. Potkin et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl B:133-6.
9. Perry et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148(2):231-5.
10. Couchman et al. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monit* 2010;32(4):438-47.
11. Mauri et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(5):359-88.
12. Khan et al. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract* 2005;11(5):289-301.
13. Patteet et al. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. *Ther Drug Monit.* 2012;34(6):629-51.
14. Patteet et al. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclophenthixol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(2):175-84.
15. Ulrich et al. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34(3):227-63.
16. Kirschbaum et al. Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(3):212-8.
17. Lin et al. Aripiprazole and dehydroaripiprazole plasma concentrations and clinical responses in patients with schizophrenia. *Clinical Trial J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(6):758-62.
18. Perry et al. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17(6):472-7.
19. Yasui-Furukori et al. Clinical response to risperidone in relation to plasma drug concentrations in acutely exacerbated schizophrenic patients. *J Psychopharmacol.* 2010;24(7):987-94.
20. Dragicevic et al. Serum Concentrations of Quetiapine and Clinical Effects. *Pharmacopsychiatry* 2005;38-23.

21. Bergemann et al. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(2):63-8.
22. Nazirizadeh et al. Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(8):797-803.
23. Reith et al. Features and toxicokinetics of clozapine in overdose. *Ther Drug Monit* 1998;20(1):92-7.
24. Robertson et al. Olanzapine concentrations in clinical serum and postmortem blood specimens--when does therapeutic become toxic? *J Forensic Sci*. 2000;45(2):418-21.
25. Hefner et al. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology*. 2016;233(9):1695-705.
26. <https://tdm-monografie.org/monografieren/tdm-monografieren/>

15. SYMBOLERKLÄRUNGEN

	Temperaturbegrenzung		Bestellnummer
	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum		Zu verwenden mit
	Hersteller		Inhalt ausreichend für <n> Prüfungen
	Chargenbezeichnung		Verwendbar bis
	Enthält Plasmaderivate oder menschliches Blut		Gebrauchsanweisung beachten
	Spezifikationsdatenblatt beachten		Nicht wiederverwenden
	eindeutige Produktidentifizierung		Enthält Material tierischen Ursprungs
	medizinische Substanz		Enthält Material humanen Ursprungs

Manual
For professional use only

IDK[®] Psychotropic Medication 2 (Neuroleptics) LC-MS/MS Kit

***For the in vitro determination of
seven neuroleptics in serum***

Valid from 2025-02-07

REF **KM6320**

Σ
300

+2°C
+8°C

IVD

CE



Immundiagnostik AG, Stubenwald-Allee 8a, 64625 Bensheim, Germany

Tel.: +49 6251 70190-0

Fax: + 49 6251 70190-363

e.mail: info@immundiagnostik.com

www.immundiagnostik.com

SAFETY INFORMATION

These accessories are to be used exclusively in accordance with the enclosed instructions for use. Important safety information for this product can be found in chapter **WARNINGS AND PRECAUTIONS**.

Table of Contents

SAFETY INFORMATION	16
1. INTENDED PURPOSE	18
2. INTRODUCTION	18
3. MATERIALS PROVIDED	20
4. MATERIAL REQUIRED BUT NOT SUPPLIED	20
5. PREPARATION, STORAGE AND STABILITY OF REAGENTS	21
<i>Calibrators and controls</i>	21
<i>Precipitation solution</i>	21
<i>Mobile phases A and B</i>	21
<i>Autosampler washing solution</i>	22
6. STORAGE, STABILITY AND PREPARATION OF SAMPLE	22
7. LC-MS/MS METHOD	23
8. QUALITY CONTROL	23
<i>Results from LC-MS/MS and reference values</i>	23
9. TEST CHARACTERISTICS	24
<i>Repeatability - intra-day precision</i>	24
<i>Reproducibility - inter-day precision</i>	24
<i>Measuring range with limit of quantification (LOQ)</i>	25
10. WARNINGS AND PRECAUTIONS	25
11. DISPOSAL	25
12. TECHNICAL HINTS	26
13. GENERAL NOTES ON THE TEST	26
14. REFERENCES	27
15. SYMBOLS	29

1. INTENDED PURPOSE

The intended use of this device is to aid in the therapeutic drug monitoring (TDM) of several psychotropic medications (aripiprazole, clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone & 9-OH-risperidone) by the assessment of medicine levels by determination of these levels of medications in serum, performed by automated quantitative LC-MS/MS assay technology conducted by laboratory professionals.

2. INTRODUCTION

Therapeutic drug monitoring (TDM) is based on the assumption that there is a relationship between blood concentration and clinical effect (therapeutic improvement and adverse effects). It is also assumed that there is a concentration range of the drug that is characterised by maximum efficacy and maximum safety, the "therapeutic window" [1]. This Immundiagnostik AG LC-MS/MS assay includes the neuroleptics/antipsychotics aripiprazole, olanzapine, risperidone (including the metabolite 9-OH-risperidone, also paliperidone), quetiapine, haloperidol, and clozapine.

The antipsychotics are used for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder, moderate to severe manic episodes, bipolar disorder, treatment of persistent aggression and psychotic symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's dementia, psychosis during the course of Parkinson's disease, acute treatment of delirium, treatment of tic disorders including Tourette's syndrome, and treatment of mild to moderate chorea in Huntington's disease [2–7].

The antipsychotic drugs have a pronounced inter-individual pharmacokinetic variability and a narrow therapeutic window. Studies on the relation between blood concentration and clinical improvement have supported this relation for the antipsychotic drugs. TDM of aripiprazole, risperidone, and quetiapine is therefore recommended in the consensus guidelines for TDM in psychiatry. TDM will increase the probability of response in non-responders. At subtherapeutic drug concentrations, there is a risk of poor response and at suprathreshold drug concentrations, there is an increased risk of intolerance or intoxication. TDM of clozapine, olanzapine, and haloperidol is strongly recommended in the consensus guidelines for TDM in psychiatry. At drug concentrations within the reported therapeutic reference range, the highest probability of response or remission can be expected. At subtherapeutic drug concentrations in blood, the response rate is similar to placebo under acute treatment, and there is a risk of relapse under chronic treatment. At suprathreshold drug concentrations in blood, there is an increased risk of adverse drug reactions or outright toxicity [1].

TDM is therefore (strongly) recommended for dose titration at the start of the treatment and for special indications, such as in patients with therapeutic failure, adverse events, drug-drug interactions, relevant comorbidities such as patients with altered hepatic and/or renal clearance, presence of an infection, or patients who start or stop smoking, patients with altered CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, or CYP2C19 metabolic activity, and if nonadherence is suspected. Reference concentrations are based on literature and an overview of target concentrations can be found in several articles and in the consensus guidelines for TDM in psychiatry [1].

TDM of clozapine is also advised in the Summary of Product Characteristics (SPC) in clinical situations, such as when a patient ceases smoking (altered metabolism of clozapine can lead to altered clozapine exposure), when concomitant drugs may interact and increase or decrease clozapine blood concentration, where poor clozapine metabolism is suspected, when a patient has pneumonia or other serious infection (altered metabolism of clozapine can lead to altered clozapine exposure), and in the event of onset of symptoms suggestive of toxicity (adverse events) [6]. Furthermore, a high inter-patient pharmacokinetic variability of clozapine is seen [8]. This pharmacokinetic variability, in combination with a good correlation between clozapine blood concentrations and efficacy/toxicity makes TDM also useful at the start of clozapine treatment for dose titration, in case of an insufficient response to the treatment, in case of suspected non-adherence, and with the use of high clozapine doses [9–12].

TDM of haloperidol is highly recommended because of the high inter-individual variability in blood concentration, and especially when other drugs like anti-epileptics or antiparkinsonian drugs are administered [13–15]. TDM of haloperidol is also advised in the SPC due to the high inter-subject variability in haloperidol pharmacokinetics and the concentration-effect relationship [7].

Also for newer antipsychotic drugs like aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, and 9-OH-risperidone, relationships between drug concentration in blood and clinical effectiveness have been reported [11,13,14,16–22].

Besides for TDM, measuring blood concentrations of antipsychotic drugs is helpful in the management of an intoxication with one of these drugs [1,23–25]. Measuring blood concentrations will help to identify intoxications and guide clinical patient management. In such situations, the Immundiagnostik AG LC-MS/MS assay can provide quick, sensitive and reliable measurement of blood concentrations to guide the treatment of intoxications with aripiprazole, clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone or 9-OH-risperidone by LC-MS/MS.

3. MATERIALS PROVIDED

Cat. No.	Identifier	Kit components	Quantity
KM6320	AUTOWASH	Autosampler wash solution	1 x 1 000 ml
	CAL1–6	Calibrators 1–6; lyophilized (see product specification for concentration)	2 x 500 µl each per level
	CTRL1–3	Controls 1–3; lyophilized (see product specification for concentration)	3 x 500 µl each per level
	INTSTD	Internal standard	3 x 2.5 ml
	PREC	Precipitation solution	3 x 40 ml
	MOPHAA	Mobile phase A	1 x 250 ml
	MOPHAB	Mobile phase B	1 x 250 ml

For reorders of single components, please use the catalogue number followed by the identifier without space as product number.

4. MATERIAL REQUIRED BUT NOT SUPPLIED

The following accessories are required for the *IDK*® Psychotropic Medication 2 (Neuroleptics) LC-MS/MS application (not included in the kit):

- Ultrapure water (Conductivity $\leq 0.055 \mu\text{S}/\text{cm}$ at 25 °C, particle size $\leq 0.2 \mu\text{m}$)
- Precision pipettors and disposable tips to deliver 10–1 000 µl
- Centrifuge 10 000 *g* (at least)
- Vortex mixer or microtiter plate shaker
- Standard laboratory disposable plastic reagent tubes (e.g. 1.5 ml)
- LC-MS/MS system and LC-MS vials

The following accessories for the *IDK*® Psychotropic Medication 2 (Neuroleptics) LC-MS/MS application can be ordered separately at Immundiagnostik AG:

- HPLC column (KM6320SP)
- all single components

Please ask for our single component price list. Please contact us for customized inquiries.

5. PREPARATION, STORAGE AND STABILITY OF REAGENTS

Note: Please unpack the kit components from the transport packaging immediately upon receipt and follow the instructions for storage conditions printed on the product labels. In general, all components should be stored protected from light, dry and at the specified storage temperature.

Calibrators and controls

Handling:

Always remove the cap and rubber plug carefully (in order to avoid loss of content).

Reconstitute the calibrators and controls as follows:

- Reconstitute each calibrator and control with exactly 500 µl distilled or deionised water and incubate for 15 min at room temperature.
- Next, mix the component thoroughly to make sure that all dry material has dissolved; do not shake too vigorously to avoid foam formation.
- Handle the prepared component as a patient sample during the test procedure.

Stability and storage:

Before reconstitution: 2–8°C Until expiry date printed on the product label.

After reconstitution: 2–8°C 5 days

After reconstitution: -20°C 1 month

Precipitation solution

Handling:

The component is liquid and ready for use.

Stability and storage:

Store at 2–8°C After first opening the component can be used for 6 weeks if closed and stored at 2–8°C.

Mobile phases A and B

Handling:

The components are liquid and ready for use.

Stability and storage:

Store at 2–8 °C

After first opening the component can be used for 6 weeks if closed and stored at 2–8 °C or 2 weeks on the UHPLC.

*Autosampler washing solution***Handling:**

The component is liquid and ready for use.

Stability and storage:

Store at 2–8 °C

After first opening the component can be used for 6 weeks if closed and stored at 2–8 °C or 2 weeks on the UHPLC.

6. STORAGE, STABILITY AND PREPARATION OF SAMPLE**Storage and Stability**

Use human serum. Avoid freeze-thaw cycles.

Serum samples can be stored:	2–8 °C	2 days
	-20 °C	1 week [26]

Sample preparation

	1.5 ml reaction tube	96-well plate
1.	Pipet 100 µl sample, CAL or CTRL into one reaction tube respectively well.	
2.	Add 50 µl INTSTD.	
3.	Vortex the tube for at least 30 s.	Shake the plate for 15 min.
4.	Add 350 µl PREC.	
5.	Vortex the tube for at least 30 s.	Shake the plate for 15 min.
6.	Centrifuge for 5 min at 10 000 g (or more).	
7.	Transfer the supernatant into a suitable LC-MS vial or 96-well plate for the LC-MS autosampler.	
8.	Injection in the LC-MS/MS (see application note).	

7. LC-MS/MS METHOD

Please refer to the application note or contact lcms@immundiagnostik.com for the LC-MS/MS method parameters.

8. QUALITY CONTROL

Control samples should be analysed with each run. The results of the control samples are used to confirm the accuracy of the method. The test results may not be valid, if one or more values of the quality control sample are outside the acceptable range (see product specification).

Results from LC-MS/MS and reference values

The test gives a specific value for the measurand that must be compared to appropriate reference values to interpret it for the particular patient.

Since the substances measured do not occur naturally in the human body, no classical reference values can be used as with endogenous substances. For pharmaceutical substances, different values apply, such as regular dosage, upper limit and toxicity. These information are (patient-)specific and of technical nature, Immundiagnostik AG refers to the healthcare professional under whose supervision the test is performed.

For interpretation of results, always consult a trained medical professional with expertise in the area of interest for this kit.

Interpretation of the results of this test also depends significantly on the individual characteristics of the patient involved. Immundiagnostik AG recommends taking these into consideration as well.

9. TESTCHARACTERISTICS

Repeatability - intra-day precision

Analyte	CV		
	Control 1 [%]	Control 3 [%]	Patient [%]
Aripipazole	2.5	2.0	3.0
Clozapine	2.6	1.9	2.0
Haloperidol	3.4	2.2	2.6
Olanzapine	4.0	3.9	1.9
Quetiapine	2.2	3.2	2.6
Risperidone	2.4	2.7	2.0
9-OH-Risperidone	2.1	2.5	2.4

Reproducibility - inter-day precision

Analyte	CV		
	Control 1 [%]	Control 3 [%]	Patient [%]
Aripipazole	4.7	6.9	8.8
Clozapine	4.6	5.5	5.4
Haloperidol	4.6	5.3	6.5
Olanzapine	7.7	5.2	6.6
Quetiapine	3.9	4.1	4.2
Risperidone	4.6	7.9	9.8
9-OH-Risperidone	4.0	5.7	6.8

Measuring range with limit of quantification (LOQ)

Analyte	[µg/l]
Aripipazole	6.61–1 400
Clozapine	14.59–2 000
Haloperidol	< 0.52–150
Olanzapine	< 1.48–660
Quetiapine	< 3.57–1 500
Risperidone	< 0.57–320
9-OH-Risperidone	< 0.91–360

10. WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Human material used in the kit components was tested and found to be negative for HBsAg and antibody to HIV-1, HIV-2 and HIV p24 Ag, anti-HTLV 1&2 and to HCV and HIV genome as well as syphilis. However, for safety reasons, all kit components should be treated as potentially infectious.
- The GHS symbols indicated on the individual components and specifications of the material safety data sheets (available on request from Immundiagnostik AG) must be noted. When working with these reagents, the legal protective precautions must be adhered to.
- The test components contain organic solvents. Contact with skin or mucous membranes has to be avoided.

11. DISPOSAL

Autosampler wash solution (AUTOWASH), mobile phase A (MOPHAA), mobile phase B (MOPHAB) and precipitation reagent (PREC) must be disposed as non-halogenated solvents.

Calibrators (CAL1–6) and controls (CTRL1–3) should be disposed as potentially infectious material in accordance with local regulations.

12. TECHNICAL HINTS

- Do not mix different lot numbers of any kit component.
- Reagents should not be used beyond the expiration date shown on the kit label.
- The assay should always be performed according the enclosed manual.
- Plugs and caps of different reagents should not be swapped.
- The individual components of the kit are designed for a maximum of the specified number of test runs. Any part of the components that has already been used must not be reused, but must be disposed of properly in accordance with local regulations.

13. GENERAL NOTES ON THE TEST

















- This assay was produced and distributed according to the IVD guidelines of 98/79/EC.
- IDK® is a trademark of Immundiagnostik AG.
- All reagents in the kit package are for *in vitro* diagnostic use only.
- The guidelines for medical laboratories should be followed.
- Incubation time, incubation temperature and pipetting volumes of the components are defined by the producer. Any variation of the test procedure, which is not coordinated with the producer, may influence the results of the test. Immundiagnostik AG can therefore not be held responsible for any damage resulting from wrong use.
- Serious incidents are to be reported to Immundiagnostik AG and the national regulatory authorities.
- Please contact Immundiagnostik AG if one or more components of the kit are damaged, missing (see material supplied) or precipitates are visible in the ready-to-use solutions.
- Warranty claims and complaints in respect of deficiencies must be lodged within 14 days after receipt of the product. The product shall be send to Immundiagnostik AG together with a written complaint.

14. REFERENCES

1. Hiemke et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9-62.
2. Summary of Product Characteristics Olanzapine. Available via: <https://www.ema.europa.eu>.
3. Summary of Product Characteristics Quetiapine. Available via: <https://www.ema.europa.eu>.
4. Summary of Product Characteristics Aripiprazole. Available via: <https://www.ema.europa.eu>.
5. Summary of Product Characteristics Risperidon. Available via: <https://www.ema.europa.eu>.
6. Summary of Product Characteristics Zaponex. Available via: <https://www.ema.europa.eu>.
7. Summary of Product Characteristics Haloperidol. Available via: <https://www.ema.europa.eu>.
8. Potkin et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl B:133-6.
9. Perry et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148(2):231-5.
10. Couchman et al. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monit* 2010;32(4):438-47.
11. Mauri et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(5):359-88.
12. Khan et al. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract* 2005;11(5):289-301.
13. Patteet et al. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. *Ther Drug Monit.* 2012;34(6):629-51.
14. Patteet et al. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(2):175-84.

15. Ulrich et al. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34(3):227-63.
16. Kirschbaum et al. Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(3):212-8.
17. Lin et al. Aripiprazole and dehydroaripiprazole plasma concentrations and clinical responses in patients with schizophrenia. *Clinical Trial J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(6):758-62.
18. Perry et al. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17(6):472-7.
19. Yasui-Furukori et al. Clinical response to risperidone in relation to plasma drug concentrations in acutely exacerbated schizophrenic patients. *J Psychopharmacol.* 2010;24(7):987-94.
20. Dragicevic et al. Serum Concentrations of Quetiapine and Clinical Effects. *Pharmacopsychiatry* 2005;38-23.
21. Bergemann et al. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(2):63-8.
22. Nazirizadeh et al. Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(8):797-803.
23. Reith et al. Features and toxicokinetics of clozapine in overdose. *Ther Drug Monit* 1998;20(1):92-7.
24. Robertson et al. Olanzapine concentrations in clinical serum and postmortem blood specimens--when does therapeutic become toxic? *J Forensic Sci.* 2000;45(2):418-21.
25. Hefner et al. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology.* 2016;233(9):1695-705.
26. <https://tdm-monografie.org/monografieen/tdm-monografieen/>

15. SYMBOLS

	Temperature limitation		Catalogue number
	<i>In Vitro</i> Diagnostic Medical Device		To be used with
	Manufacturer		Content sufficient for <n> tests
	Lot number		Use by
	Contains plasma derivatives or human blood		Consult instructions for use
	Consult specification data sheet		Do not re-use
	Unique Device Identification		Contains material of animal origin
	Medicinal substance		Contains material of human origin

Immundiagnostik AG

Stubenwald-Allee 8a
64625 Bensheim, Germany

Tel.: +49 6251 70190-0

Fax: +49 6251 70190-363

info@immundiagnostik.com

www.immundiagnostik.com

