

# Laboratoriemedicin

Godkänt datum 2024-02-29

## LCMSMS-1

**S-Flupentixol (NPU04797)**  
**S-Perfenazin (NPU03047)**  
**S-Zuklopentixol (NPU03962)**  
**S-Sertralin (NPU09364)**  
**S-Desmetylsertalin (NPU21704)**

## Bakgrund/Svar/Tolkning/Bedömning

Vid frågor om tolkning av läkemedelskoncentrationer finns klinisk farmakologisk konsultläkare tillgänglig på tel. 046-17 46 20 (helgfri vardag kl. 10.00–16.00).

### **Sertralin och desmetylsertalin**

Antidepressivt. Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte till, följsamhetskontroll, biverkningar trots låg dos eller otillfredsställande effekt trots adekvat dos. Halveringstiden för sertralin ligger vanligen mellan 24-32 timmar [1]. Huvudmetaboliten desmetylsertalin har lägre affinitet för serotonintransportören och tros inte bidra väsentligt till den farmakologiska aktiviteten [2, 3], men dess koncentration i relation till modersubstansens kan ge indikation på avvikelser i metabolism. Desmetylsertalins halveringstid ligger mellan 56 och 120 timmar [1]. Sertralins metabolism involverar flera olika CYP-enzym (CYP2D6, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9 och CYP2C19), vilket gör risken för interaktioner lägre [4]. Dock kan personer med långsam metabolism för CYP2C19 uppvisa (p.g.a. genetik eller komedikation med exempelvis esomeprazol) högre koncentrationer sertralin [5, 6]. Kön verkar inte spela en viktig roll för koncentration av sertralin [7, 8], men däremot är hög ålder förknippad med högre koncentrationer [8, 9].

Ett terapeutiskt referensområde för klinisk effekt har inte med säkerhet kunna etableras. Det föreslagna referensområdet är 30-500 nmol/L [4]. Referensområdet gäller prover tagna som dalvärden i steady state.

### **Flupentixol**

Neuroleptikum. Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte till, följsamhetskontroll, biverkningar trots låg dos eller otillfredsställande effekt trots adekvat dos. Flupentixols halveringstid varierar mellan 15-25 timmar [4]. Dekanoatberedningens halveringstid ligger kring 1,5 månader [10]. Preparatet metaboliseras via CYP2D6, ett

enzym där både genotyp och interaktioner kan ge upphov till variabilitet i farmakokinetik.

Det finns inga studier som kunnat påvisa ett terapeutiskt riktområde. Det föreslagna riktområdet är 1,0 - 12 nmol/L [4]. Referensområdet gäller prover tagna som dalvärden i steady state och vid monoterapi för behandling av schizofreni. Vid intramuskulära injektioner tas prov direkt inför nästa planerade injektion.

#### **Perfenazin**

Neuroleptikum. Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte till, följsamhetskontroll, biverkningar trots låg dos eller otillfredsställande effekt trots adekvat dos. Perfenazin har en halveringstid på 8-12 timmar [4]. Vid behandling med depotinjektion ligger halveringstiden på cirka 18 dagar [11]. Substansen metaboliseras delvis av enzymet CYP2D6 [1]. Variationer i genotyp och/eller interaktioner kan påverka koncentrationen av perfenazin [12, 13]. Äldre patienter uppvisar högre koncentrationer än yngre [14, 15].

Doseringen bör förhållas till den kliniska effekten då någon entydig effekt mellan koncentration och effekt inte har etablerats.

Det föreslagna referensområdet ligger på 1,5 - 6,0 nmol/L [4] och gäller prover tagna som dalvärden i steady state vid monoterapi för behandling av schizofreni. Vid intramuskulära injektioner tas prov direkt inför nästa planerade injektion.

#### **Zuklopentixol**

Neuroleptikum. Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte till, följsamhetskontroll, biverkningar trots låg dos eller otillfredsställande effekt trots adekvat dos. Zuklopentixol metaboliseras i levern. Metaboliterna saknar farmakologisk aktivitet. CYP2D6 och CYP3A4 är viktiga metaboliserande enzym för substansen, där låg metabol kapacitet på grund av genetisk variabilitet eller interaktioner leder till högre koncentrationer av zuklopentixol [4, 16-18]. Halveringstiden är cirka 20 timmar [19]. Vid behandling med depotberedning är halveringstiden cirka tre veckor [20].

Doseringen bör förhållas till den kliniska effekten då någon entydig effekt mellan koncentration och effekt inte har etablerats [21, 22]. Det föreslagna referensområdet ligger på 10 - 125 nmol/L [4]. Referensområdet gäller prover tagna som dalvärden i steady state, vid monoterapi för schizofreni.

## Metodik/mätprincip

Metoden mäter perfenazin, med deuturerad perfenazin (perfenazin-d4) som intern standard, zuklopentixol med zuklopentixol-d4, flupentixol med flupentixol-d4, sertralin med sertralin-d3 och desmetylsertralin med norsertralin-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>.

Serum blandas med acetonitril, centrifugeras, varefter supernatanten 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 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 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, nmol/L	Mätintervall, nmol/L
Perfenazin	0,10	0,1-100
Flupentixol	0,10	0,1-100
Zuklopentixol	0,20	0,2-200
Sertralin	1,0	1,0–1000
Desmetylsertralin	1,0	1,0–1000

## Mätosäkerhet (enligt årsgenomgång för 2023)

Analys	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Börvärde (nmol/L)	CV%	Börvärde (nmol/L)	CV%
Perfenazin	0,8	4,2	80	3,0
Flupentixol	0,8	5,9	80	3,5
Zuklopentixol	1,6	3,2	160	1,9
Sertralin	8,0	3,5	791	4,5
Desmetylsertralin	8,6	14,3	839	9,8

## Riktighet

För perfenazin, zuklopentixol, sertralin, desmetylsertralin och flupentixol kontrolleras 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.

## Referenslitteratur

1. Huddart R, Hicks JK, Ramsey LB, Strawn JR, Smith DM, Bobonis Babilonia M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: sertraline pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2020 Feb;30(2):26-33. doi: 10.1097/FPC.0000000000000392. PMID: 31851125; PMCID: PMC7008964.
2. Sprouse J, Clarke T, Reynolds L, Heym J, Rollema H. Comparison of the effects of sertraline and its metabolite desmethylsertraline on blockade of central 5-HT reuptake in vivo. *Neuropsychopharmacology*. 1996 Apr;14(4):225-31. doi: 10.1016/0893-133X(95)
3. Bolden-Watson C, Richelson E. Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci*. 1993;52(12):1023-9. doi: 10.1016/0024-3205(93)90194-8. PMID: 8445992.

4. Hiemke C, et al. 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.
5. Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline. *Ther Drug Monit*. 2015 Feb;37(1):90-7. doi: 10.1097/FTD.000000000000101. PMID: 24887634; PMCID: PMC4297217.
6. Bråten LS, Haslemo T, Jukic MM, Ingelman-Sundberg M, Molden E, Kringen MK. Impact of CYP2C19 genotype on sertraline exposure in 1200 Scandinavian patients. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Feb;45(3):570-576. doi: 10.1038/s41386-019-0554-x. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31649299; PMCID: PMC6969041.
7. Unterecker S, Riederer P, Proft F, Maloney J, Deckert J, Pfuhlmann B. Effects of gender and age on serum concentrations of antidepressants under naturalistic conditions. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Aug;120(8):1237-46. doi: 10.1007/s00702-012-0952-2. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23254926.
8. Reis M, Aamo T, Spigset O, Ahlner J. Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit*. 2009 Feb;31(1):42-56. doi: 10.1097/FTD.0b013e31819114ea. PMID: 19077925.
9. Hermann M, Waade RB, Molden E. Therapeutic Drug Monitoring of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Elderly Patients. *Ther Drug Monit*. 2015 Aug;37(4):546-9. doi: 10.1097/FTD.000000000000169. PMID: 25565671.
10. Läkemedelsverket. Produktresumé Fluanxol Depo. Lundbeck; 2014 [uppdaterad 20140117; citerad 20220214]. Hämtad från: [https://docetp.mpa.se/LMF/Fluanxol%20Depot%20solution%20for%20injection%20SmPC\\_09001bee807a34ee.pdf](https://docetp.mpa.se/LMF/Fluanxol%20Depot%20solution%20for%20injection%20SmPC_09001bee807a34ee.pdf)
11. FASS. Produktresumé Trilafon dekanooat. FASS; 2022 [uppdaterad 20211013; citerad 20220214]. Hämtad från: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npId=19870918000021&docType=6&scrollTop=538>
12. Waade RB, Solhaug V, Høiseith G. Impact of CYP2D6 on serum concentrations of flupentixol, haloperidol, perphenazine and zuclopenthixol. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 May;87(5):2228-2235. doi: 10.1111/bcp.14626. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33118660.
13. Linnert K, Wiborg O. Steady-state serum concentrations of the neuroleptic perphenazine in relation to CYP2D6 genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther*. 1996 Jul;60(1):41-7. doi: 10.1016/S0009-9236(96)90165-4. PMID: 8689810.
14. Hansen LB, Larsen NE. Therapeutic advantages of monitoring plasma concentrations of perphenazine in clinical practice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;87(1):16-9. doi: 10.1007/BF00431770. PMID: 3933033.
15. Jönsson AK, Spigset O, Reis M. A Compilation of Serum Concentrations of 12 Antipsychotic Drugs in a Therapeutic Drug Monitoring Setting. *Ther Drug Monit*. 2019 Jun;41(3):348-356. doi: 10.1097/FTD.0000000000000585. PMID: 31025986; PMCID: PMC6553956.
16. Jaanson P, Marandi T, Kiivet RA, Vasar V, Väan S, Svensson JO, Dahl ML. Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Jun;162(1):67-73. doi: 10.1007/s00213-002-1059-5. Epub 2002 Apr 20. PMID: 12107620. 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.
17. Waade RB, Solhaug V, Høiseith G. Impact of CYP2D6 on serum concentrations of flupentixol, haloperidol, perphenazine and zuclopenthixol. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 May;87(5):2228-2235. doi: 10.1111/bcp.14626. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33118660.
18. Davies SJ, Westin AA, Castberg I, Lewis G, Lennard MS, Taylor S, Spigset O. Characterisation of zuclopenthixol metabolism by in vitro and therapeutic drug

- monitoring studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Dec;122(6):444-53. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01619.x. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20946203.
19. FASS. Produktresumé Cisordinol Tablett. FASS; 2022 [uppdaterad 140305; citerad 220214]. Hämtad från:  
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19820903000086&docType=6&scrollTop=571>
  20. FASS. Produktresumé Cisordinol Depotinjektion. FASS; 2022 [uppdaterad 140324; citerad 220214]. Hämtad från:  
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19810410000013&docType=6&scrollTop=656#pharmacokinetic>
  21. Kjølbbye M, Thomsen K, Rogne T, Rehfelt E, Olesen OV. Search for a therapeutic range for serum zuclopenthixol concentrations in schizophrenic patients. *Ther Drug Monit*. 1994 Dec;16(6):541-7. doi: 10.1097/00007691-199412000-00002. PMID: 7878691.
  22. Solgaard T, Kistrup K, Aaes-Jørgensen T, Gerlach J. Zuclopenthixol decanoate in maintenance treatment of schizophrenic outpatients. Minimum effective dose and corresponding serum levels. *Pharmacopsychiatry*. 1994 May;27(3):119-23. doi: 10.1055/s-2007-1014290. PMID: 8078952.