

LCMSMS-1

S-Flupentixol (NPU04797)

S-Perfenazin (NPU03047)

S-Zuklopentixol (NPU03962)

S-Sertralin (NPU09364)

S-Desmetylertralin (NPU21704)

Bakgrund, indikation och tolkning

Sertralin är ett antidepressivt läkemedel av typen selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Sertralin demetyleras, hydroxyleras och deamineras av många CYP-enzym (CYP2D6, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C19 och CYP3A4) varav CYP2C19 spelar en dominerande roll. Några av dessa metaboliter konjugeras. Huvudmetaboliten norsertralin (desmetylertralin) har 10-20 % av moderssubstansens farmakologiska aktivitet.

Flupentixol: Den antipsykotiska effekten anses bero på postsynaptisk blockad av dopaminreceptorer. Flupentixol metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern [6]. Substansen uppvisar linjär kinetik vilket innebär att en doshöjning ger en proportionell ökning av plasmakoncentrationen. Flupentixols halveringstid varierar mellan 22-36 timmar [7]. Dekanoatberedningens halveringstid varierar mellan 3-8 dagar [8]. Det finns inga studier som kunnat påvisa ett terapeutiskt riktområde. Lägsta effektiva koncentration varierade i en studie från 1,2 till 37 nmol/L [9]. Vid överdos ses kardiovaskulära symtom och CNS-symtom [10].

Perfenazin: Den antipsykotiska effekten beror huvudsakligen på blockad av postsynaptiska dopaminreceptorer av subtypen D2 [11]. Preparatet metaboliseras i levern, delvis av CYP2D6, och kan interagera med andra läkemedel som metaboliseras via detta enzym [12]. Studier antyder att akut insjuknade patienter får bäst effekt vid serumkoncentrationer mellan 1,5-6 nmol/L, medan koncentrationer på upp emot 20 nmol/L kan behövas hos kroniskt sjuka (13-15). Äldre kräver ofta lägre dos för effekt. Biverkningsfrekvensen är lägre vid doser under 6 nmol/L [13, 14]. Vid intoxikation ses kardiovaskulära symtom och CNS-symtom [15].

Zuklopentixol: Den antipsykotiska effekten beror på blockad av postsynaptiska dopaminreceptorer. Preparatet uppvisar linjär kinetik vilket innebär att en doshöjning kommer att ge en proportionerlig ökning av plasmakoncentrationen. Zuklopentixol metaboliseras i levern och metaboliten saknar farmakologisk aktivitet [16]. Metabolismen sker delvis via CYP2D6 varför interaktion kan ske med läkemedel som metaboliseras via detta enzym (19). Halveringstiden är cirka 20 timmar, längre hos långsamma metaboliserare [16, 17]. Det finns ingen entydig relation mellan plasmakoncentration och effekt eller biverkningar [18]. Lägsta effektiva koncentration varierar betydligt mellan individer varför man bör dosera efter klinisk bild [19]. Vid överdosering ses biverkningar från hjärtkärlets systemet och CNS [15].

Analysprincip

Metoden mäter perfenazin, med deuturerad perfenazin (perfenazin-d4) som intern standard, zuklopentixol med zuklopentixol-d4, flupentixol med flupentixol-d4 samt sertralin och desmetylsertralin med sertralin-d3.

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.

Referensintervall

Substans	Riktområde (nmol/L)
Flupentixol	1,0 - 12
Perfenazin	1,5 - 6,0
Zuklopentixol	10 - 125
Sertralin	30 - 500
Desmetylsertralin	Inte aktuellt

Metodkaraktistika

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

Komponent	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 2020)

Komponent	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Börvärde (nmol/L)	CV%	Börvärde (nmol/L)	CV%
Perfenazin	0,8	6	80	6
Flupentixol	0,8	7	80	6
Zuklopentixol	1,6	7	160	5
Sertralin	8	5	791	7
Desmetylertralin	8,6	8	839	7

Riktighet

För perfenazin, zuklopentixol, sertralin och desmetylertralin kontrolleras riktigheten kontinuerligt genom deltagande i externt kontrollprogram (LGC Standards Proficiency). Extern kontroll för flupentixol finns inte tillgänglig.

Spårbarhet

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

Validering

Valideringen har utförts vid Klinisk Kemi Lund, Labmedicin Skåne [23, 24]. Riktigheten har verifierats genom jämförelse med de HPLC och LC-MS/MS metoder som tidigare var i bruk vid laboratoriet.

Övrig information

Metoden är ackrediterad.

Normal analysfrekvens är en gång i veckan.

Referenser

1. Morgan DG, Finch CE. 1986. J. Neurochem. May;46,1623-31.
2. Yamada and Furkuwa. 1980. Arch. Int. Pharmacodynamie et de Thérapie 248, 76-85.
3. Dysken et al. 1981. Psychopharmacology 73, 205-210.
4. Marder et al 1986. Psychopharmacology 88, 480-483.
5. Se *Detaljerad bakgrundsdokumentation, Klinisk Kemi och Farmakologi*.
6. Jörgensen A. 1978. Drug Metab Rev 8, 235-249.
7. Jörgensen et al 1982. Psychopharmacology 77, 58-65.
8. Jörgensen 1980. Eur. J. Clin. Pharmacol. 18, 355-360.
9. Kistrup et al. 1991. J. Clin. Psychopharmacol. 105, 42-48.
10. Turbott et al. 1987. Aust. N Z J Psychiatry 21, 327-338.
11. Snyder SH. 1981. Am. J. Psychiatry. 138, 460-464.
12. Shin et al. 1999. Drug. Met. Disp. 27, 10078-1084.

Metodbeskrivning

LCMSMS-1Gäller för
Klinisk kemi

LU

13. Bolvig Hansen et al. 1982. Psychopharmacology. 78, 112-115.
14. Bolvig Hansen et al. 1985. Psychopharmacology. 87, 16-19.
15. Burns, M. 1999. In Clinical management of poisoning and drug overdose. (eds, Haddad, Shannon and Winchester. W.B. Saunders Company.
16. Aaes-Jorgensen et al. 1977. Acta Pharmacologica et Toxicologica 41, 103-120.
17. Linnet and Wiborg. 1996. Ther Drug. Monit. 18, 629-634.
18. Kjölbye et al. 1994. Ther. Drug. Monit. 16., 541-547.
19. Solgaard et al. 1994. Pharmapsychiatry 27, 119-123.
20. Operator Dokumentation Applied Biosystems MDS Sciex p/n 1008281A, CD.
21. [C-7656, Instrumenthandledning LCMSMS Beräkningar](#)
22. [C-7506, Instrumenthandledning LCMSMS AB Sciex QTrap 5500-1, Lund](#)
23. Valideringsprotokoll Neuroleptika 1, Klinisk kemi, Labmedicin Skåne, Lund.
24. Valideringsprotokoll Neur 1 5500.
25. [17-320, Hamilton Microlab STARlet Robot \(Merkurius och Venus\)](#)
26. [16-1092, Instruktion för utvärdering på LC-MS](#)
27. [17-196, Analysprotokoll LCMS-1](#)
28. [C-7665, Serum av plasma, Lund](#)