

LCMSMS-2

S-Haloperidol (NPU03937)**S-Olanzapin (NPU09358)****S-Desmetyloanzapin (NPU21713)****S-Risperidon (NPU04868)****S-9-OH-Risperidon, S-Paliperidon (NPU18359)****S-Mirtazapin (NPU14028)****S-Desmetylmirtazapin (NPU21714)****S-Vortioxetin (NPU29832)****S-Karboxyvortioxetin (SKA06794)**

Bakgrund, indikation och tolkning

Haloperidol:

Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte till, följsamhetsskontroll, biverkningar trots låg dos eller otillfredsställande effekt trots adekvat dos. Haloperidol metaboliseras av CYP2D6 och CYP3A4 [1], enzym som uppvisar genetisk variabilitet och/eller interaktionspotential med andra substanser. Halveringstiden ligger vanligen kring 24 timmar men varierar mellan 15 och 37 timmar [2] För dekanotberedningen är halveringstiden tre veckor [3].

Förhållandet mellan terapeutisk effekt och serumkoncentration är inte entydigt [4-7]. Det föreslagna referensområdet ligger på 2-25 nmol/L [1]. Referensområdet gäller för dalkoncentrationer tagna i steady state vid monoterapi för behandling av schizofreni. Vid depotinjektion tas prov direkt före nästa dostillfälle.

Olanzapin/desmetyloanzapin:

Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte, till följsamhetsskontroll, biverkningar trots låg dos eller otillfredsställande effekt trots adekvat dos. Olanzapin metaboliseras huvudsakligen via CYP1A2 och CYP2D6 till inaktiva metaboliter [1], enzym som uppvisar genetisk variabilitet och/eller interaktionspotential med andra intagna substanser. Metaboliten desmetyloanzapin anses inte bidra till den farmakologiska effekten, men dess koncentration i relation till moderssubstansens kan ge indikation på avvikelser i metabolism. Medelhalveringstiden ligger kring 34 timmar (20-60 timmar) [8]. Kvinnor uppvisar något längre halveringstider än män, och medelhalveringstiden för äldre ligger på cirka 55 timmar. Halveringstiden vid behandling med depotberedningen ligger på ca 30 dagar [9]. Koncentrationen förefaller variera högradigt inom och mellan individer [10, 11].

Serumkoncentration av olanzapin kan påverkas vid samtidigt intag av andra läkemedel och andra omgivningsfaktorer såsom rökning [12, 13]. Rökning ökar aktiviteten av CYP1A2. Var uppmärksam på att rökstopp kan medföra en ökning av olanzapinkoncentrationen med risk för biverkningar.

Föreslaget referensområde ligger på 20-240 nmol/L, dock är korrelationen mellan koncentration och klinisk effekt inte entydig [14]. Referensområdet gäller för dalkoncentrationer tagna i

steady state, vid monoterapi för behandling av schizofreni. Vid depotinjektion tas prov direkt före nästa dostillfälle.

Risperidon/ Paliperidon

Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte till, följsamhetskontroll, biverkningar trots låg dos eller otillfredsställande effekt trots adekvat dos. Risperidon metaboliseras av CYP2D6 och till viss del av CYP3A4, enzym som uppvisar genetisk variabilitet och/eller interaktionspotential med andra intagna substanser. Paliperidon (även kallad 9-OH-risperidon) är den viktigaste metaboliten och har samma farmakologiska aktivitet som risperidon. Den kliniska effekten beror på summan av risperidon och paliperidon [1], där sistnämnda också finns som ett eget läkemedel. Halveringstiden av risperidon är beroende på CYP2D6-fenotyp och är normalt 3 timmar. För huvudmetaboliten paliperidon ligger den på 20-24 timmar [15, 16]. CYP2D6-aktivitet korrelerar till summakoncentrationen av risperidon och paliperidon [17, 18].

Eftersom risperidon och paliperidon har samma farmakologiska aktivitet är de föreslagna referensområden för dessa två läkemedel identiska. Skillnaden är att vid behandling med risperidon gäller referensområdet summan av risperidon + paliperidon medan vid behandling med paliperidon gäller referensområdet endast paliperidon. Det finns inget säkert samband mellan serumkoncentration och klinisk effekt. Referensområdet gäller prover tagna som dalvärden i steady state, vid monoterapi för behandling av schizofreni. Vid depotinjektion tas prov direkt före nästa dostillfälle.

Mirtazapin/desmetylmirtazapin

Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte till, följsamhetskontroll, biverkningar trots låg dos eller otillfredsställande effekt trots adekvat dos. Mirtazapin metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 och CYP2D6 samt av CYP1A2 [1], enzym som uppvisar genetisk variabilitet och/eller interaktionspotential med andra intagna substanser. Till exempel induceras CYP1A2 av rökning. Rökstopp kan öka koncentrationen av mirtazapin och därför föreligger risk för biverkningar. Desmetylmirtazapin har farmakologisk aktivitet, men anses inte bidra mycket till den kliniska effekten [19]. Dess koncentration i relation till moderssubstansens kan ge indikation på avvikelser i metabolism. Ultrasnabba metaboliserare för CYP2D6-substrat uppvisar lägre koncentrationer mirtazapin än normala eller långsamma metaboliserare [20]. Kvinnligt kön och högre ålder korrelerar med högre mirtazapinkoncentrationer [21, 22].

Föreslaget referensområde är 100 - 300 nmol/L. Referensområdet gäller prov tagna som dalvärden i steady state. Det finns inget säkert samband mellan serumkoncentration och effekt [23, 24].

Vortioxetin/ karboxyvortioxetin

Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte till, följsamhetskontroll, biverkningar trots låg dos eller otillfredsställande effekt trots adekvat dos. Vortioxetin metaboliseras till farmakologiskt inaktiva metaboliter, varav karboxyvortioxetin, främst genom CYP2D6 och i mindre utsträckning CYP3A4/5 och CYP2C9 [1], enzym som uppvisar genetisk variabilitet och/eller interaktionspotential med andra intagna substanser. CYP2D6-

genotyp samt interaktioner medierade via CYP2D6 och CYP3A4 har visat sig påverka koncentrationer av vortioxetin [25, 26].

Genomsnittlig halveringstid är 66 timmar hos friska individer [25].

Som referensområde för serumkoncentrationer har 30 – 130 nmol/L föreslagits. Referensområdet gäller prover tagna som dalvärden och i steady state. Sambandet mellan koncentration och klinisk effekt är dåligt dokumenterat.

Analysprincip

Metoden analyserar risperidon, paliperidon (9-OH-risperidon) och haloperidol med dess deutererade analoger (risperidon-d4, 9-OH-risperidon-d4 samt haloperidol-d4) som intern standard (IS), olanzapin och desmetylolanzapin (*N*-desmetylolanzapin) med olanzapin-d8 som IS samt mirtazapin och desmetylmirtazapin (*N*-desmetylmirtazapin) med mirtazapin-d3 som IS. Vortioxetin och karboxyvortioxetin analyseras med sina ¹³C₆ analoger som IS. Serum blandas med acetonitril 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 HPLC-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 och i den tredje kvadrupolen selekteras ett av molekyljonens fragment, vanligtvis det med störst intensitet. Den resulterande jonintensiteten mäts med en elektronmultiplikator.

Referensintervall

Riktområde

Risperidon + Paliperidon	50 - 140 nmol/L (avser summan)
Paliperidon (tidigare kallad 9-OH-Risperidon)	50 - 140 nmol/L
Haloperidol	2 - 25 nmol/L
Olanzapin	20-240 nmol/L
Desmetyloanzapin	Inte aktuellt
Mirtazapin	100 - 300 nmol/L
Desmetylmirtazapin	Inte aktuellt
Vortioxetin	30 - 130 nmol/L
Karboxyvortioxetin	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
Risperidon	0,80	0,80-500
9-OH-Risperidon	0,80	0,80-500
Haloperidol	0,80	0,80-500
Olanzapin	0,80	0,80-500
Desmetyloanzapin	0,80	0,80-500
Mirtazapin	0,80	0,80-500
Desmetylmirtazapin	0,80	0,80-500
Vortioxetin	4,0	4,0-2500
Karboxyvortioxetin	8,0	8,0-5000

Mätosäkerhet (enligt årsgenomgång för 2022)

Komponent	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Börvärde (nmol/L)	CV%	Börvärde (nmol/L)	CV%
Risperidon	3,2	8	315	7
9-OH-Risperidon/Paliperidon	3,2	8	307	9
Haloperidol	3,2	10	316	6
Olanzapin	3,7	7	370	5

Desmetylolanzapin	3,7	7	360	6
Mirtazapin	3,1	10	315	6
Desmetylmirtazapin	2,9	8	285	7
Vortioxetin	15	6	1500	5
Karboxyvortioxetin	30	9	3000	5

Riktighet

Riktigheten kontrolleras kontinuerligt genom deltagande i externt kontrollprogram (LGC Standards Proficiency) omfattande alla utom desmetylolanzapin, vortioxetin och karboxyvortioxetin.

Spårbarhet

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

Validering

Valideringen har utförts vid Klinisk kemi [27]. Riktigheten har verifierats genom jämförelse med de HPLC-metoder och LC-MS/MS metod på annat instrument som tidigare var i bruk vid laboratoriet.

I samband med införande av upparbetning med robot gjordes en kompletterande validering av metoden där resultat från analys av patientprover samt interna kontroller jämfördes mellan manuell och automatiserad upparbetning [27].

Övrig information

Metoden är ackrediterad.

Normal analysfrekvens är en gång i veckan.

Referenser

1. Hiemke C et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1-02):9-62
2. FASS. Produktresumé Haldol tablett. FASS; 2022 [uppdaterad 20190614; citerad 20220214]. Hämtad från:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19611229000030&docType=6&scrollPosition=758>
3. FASS. Produktresumé Haldol depot. FASS; 2022 [uppdaterad 20200908; citerad 20220214]. Hämtad från:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19831007000049&docType=6&scrollPosition=327#pharmacokinetic>
4. Van Putten T, Marder SR, Wirshing WC, Aravagiri M, Chabert N. Neuroleptic plasma levels. *Schizophr Bull*. 1991;17(2):197-216. doi: 10.1093/schbul/17.2.197. PMID: 1679251
5. Bjørndal N, Bjerre M, Gerlach J, Kristjansen P, Magelund G, Oestrich IH, Waehrens J. High dosage haloperidol therapy in chronic schizophrenic patients: a double-blind study of clinical response, side effects, serum haloperidol, and serum prolactin. *Psychopharmacology (Berl)*. 1980 Jan;67(1):17-23. doi: 10.1007/BF00427590. PMID: 6768075.
6. Panagiotidis G, Arthur HW, Lindh JD, Dahl ML, Sjöqvist F. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome. *Ther Drug Monit*. 2007 Aug;29(4):417-22. doi: 10.1097/FTD.0b013e31811f394d. PMID: 17667795.
7. Coryell W, Miller DD, Perry PJ. Haloperidol plasma levels and dose optimization. *Am J Psychiatry*. 1998 Jan;155(1):48-53. doi: 10.1176/ajp.155.1.48. PMID: 9433338.
8. FASS. Produktresumé Olanzapin Actavis. FASS; 2022 [uppdaterad 20200824; citerad 20220214]. Hämtad från:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20080312000053&docType=6&scrollPosition=454#pharmacokinetic>
9. FASS. Produktresumé ZYPADHERA. FASS. 2022; [uppdaterad; citerad]. Hämtad från:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20071027000056&docType=6&scrollPosition=581#pharmacokinetic>
10. Bachmann CJ, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Remschmidt H, Theisen FM. Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Ther Drug Monit*. 2008 Feb;30(1):108-12. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181633429. PMID: 18223472.
11. Baldelli S, Mauri MC, Di Pace C, Paletta S, Reggiori A, Rovera C, Clementi E, Cattaneo D. Intraindividual and Interindividual Variability of Olanzapine Trough Concentrations in Patients Treated With the Long-Acting Injectable Formulation. *J Clin Psychopharmacol*. 2018 Aug;38(4):365-369. doi: 10.1097/JCP.0000000000000913. PMID: 29912794.
12. Bergemann N, Frick A, Parzer P, Kopitz J. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Mar;37(2):63-8. doi: 10.1055/s-2004-815527. PMID: 15048613.
13. Citrome L, Stauffer VL, Chen L, Kinon BJ, Kurtz DL, Jacobson JG, Bergstrom RF. Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: an analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;29(3):278-83. doi:

- 10.1097/JCP.0b013e3181a289cb. PMID: 19440083.
14. Fellows L, Ahmad F, Castle DJ, Dusci LJ, Bulsara MK, Ilett KF. Investigation of target plasma concentration-effect relationships for olanzapine in schizophrenia. *Ther Drug Monit.* 2003 Dec;25(6):682-9. doi: 10.1097/00007691-200312000-00006. PMID: 14639054.
 15. FASS. Produkresumé Risperidon Actavis. FASS; 2022 [uppdaterad; citerad]. Hämtad från:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20050111000042&docType=6&scrollPosition=454#pharmacokinetic>
 16. FASS. Produktresumé Paliperidon Depotablett Krka. FASS; 2022 [uppdaterad 20210908; citerad 20220214]. Hämtad från:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20170427000014&docType=6&scrollPosition=559#pharmacokinetic>
 17. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Müller-Arends A, Weber K, Zach J, Müller N, Möller HJ. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005 Aug;255(4):261-8. doi: 10.1007/s00406-004-0556-4. Epub 2004 Nov 29. PMID: 15565299.
 18. Vandenberghe F, Guidi M, Choong E, von Gunten A, Conus P, Csajka C, Eap CB. Genetics-Based Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risperidone in a Psychiatric Cohort. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Dec;54(12):1259-72. doi: 10.1007/s40262-015-0289-8. PMID: 26129906.
 19. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev.* 2001 Fall;7(3):249-64. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x. PMID: 11607047; PMCID: PMC6494141.
 20. Lind AB, Reis M, Bengtsson F, Jonzier-Perey M, Powell Golay K, Ahlner J, Baumann P, Dahl ML. Steady-state concentrations of mirtazapine, N-desmethylmirtazapine, 8-hydroxymirtazapine and their enantiomers in relation to cytochrome P450 2D6 genotype, age and smoking behaviour. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(1):63-70. doi: 10.2165/0003088-200948010-00005. PMID: 19071885.
 21. Reis M, Prochazka J, Sitsen A, Ahlner J, Bengtsson F. Inter- and intraindividual pharmacokinetic variations of mirtazapine and its N-demethyl metabolite in patients treated for major depressive disorder: a 6-month therapeutic drug monitoring study. *Ther Drug Monit.* 2005 Aug;27(4):469-77. doi: 10.1097/01.ftd.0000158873.54100.d4. PMID: 16044104.
 22. Shams M, Hiemke C, Härtter S. Therapeutic drug monitoring of the antidepressant mirtazapine and its N-demethylated metabolite in human serum. *Ther Drug Monit.* 2004 Feb;26(1):78-84. doi: 10.1097/00007691-200402000-00015. PMID: 14749554.
 23. Grasmäder K, Verwohlt PL, Kühn KU, Frahnert C, Hiemke C, Dragicevic A, von Widern O, Zobel A, Maier W, Rao ML. Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice. *Pharmacopsychiatry.* 2005 May;38(3):113-7. doi: 10.1055/s-2005-864120. PMID: 15902580.
 24. Myung W, Jang JH, Yoon H, Lee SY, Kim DK. Therapeutic drug monitoring of mirtazapine in a routine outpatient setting in Asian psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry.* 2014 Sep;47(6):210-4. doi: 10.1055/s-0034-1383655. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25078020.
 25. Areberg J, Petersen KB, Chen G, Naik H. Population pharmacokinetic meta-analysis of vortioxetine in healthy individuals. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014 Dec;115(6):552-9. doi: 10.1111/bcpt.12256. Epub 2014 May 22. PMID: 24766668; PMCID:

PMC4257570.

26. Chen G, Lee R, Højer AM, Buchbjerg JK, Serenko M, Zhao Z. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. Clin Drug Investig. 2013 Oct;33(10):727-36. doi: 10.1007/s40261-013-0117-6. PMID: 23975654; PMCID: PMC3775155.
27. Valideringsprotokoll, Klinisk kemi och farmakologi
28. [C-7506, Instrumenthandledning LCMSMS AB Sciex QTrap 5500-1, Lund](#)
29. [C-7656, Instrumenthandledning LCMSMS Beräkningar](#)
30. [17-320, Hamilton Microlab STARlet Robot \(Mercurius och Venus\)](#)
31. [16-1092, Instruktion för utvärdering på LC-MS](#)
32. [17-197, Analysprotokoll LCMS-2](#)
33. [C-7665, Serum av plasma, Lund](#)