

LCMSMS-2

S-Haloperidol (NPU03937)
S-Olanzapin (NPU09358)
S-Desmetylolanzapin (NPU21713)
S-Risperidon (NPU04868)
S-9-OH-Risperidon, S-Paliperidon (NPU18359)
S-Mirtazapin (NPU14028)
S-Desmetylmirtazapin (NPU21714)
S-Vortioxetin (NPU29832)
S-Aripiprazol (NPU26669)
S-Dehydroaripiprazol (NPU27293)

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).

Haloperidol

Antipsykotikum. Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte till, följsamhets-kontroll, 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 2,0–25 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

Atypiskt antipsykotikum. Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte, till följsamhets-kontroll, 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 modersubstansens 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. Halve-ringstiden 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

Atypiskt antipsykotikum. Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte till, följsamhets-kontroll, 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

Antidepressivt. Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte till, följsamhets-kontroll, 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 moder-substansens 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 dal-värden i steady state. Det finns inget säkert samband mellan serumkoncentration och effekt [23, 24].

Vortioxetin

Antidepressivt. Indikationer för koncentrationsbestämning inkluderar, men begränsar sig inte till, följsamhets-kontroll, biverkningar trots låg dos eller otillfredsställande effekt trots adekvat

dos. Vortioxetin metaboliseras till farmakologiskt inaktiva metaboliter 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.

Aripiprazol/Dehydroaripiprazol

Aripiprazol är ett atypisk antipsykotikum som används vid schizofreni, akut manisk episod vid bipolär sjukdom typ I och som profylaktisk behandling av återfall i nya maniska skov. Aripiprazol finns därför som tabletter, injektionslösning och som intramuskulär depotinjektion.

Aripiprazol metaboliseras i levern, mest genom cytokromenzymet CYP3A4 till inaktiva metaboliter och genom CYP2D6 till den farmakologiskt aktiva metaboliten dehydroaripiprazol. Detta medför en signifikant potential för interaktioner med andra läkemedel. CYP3A4-hämmare ökar koncentrationen av modersubstansen och sen också av den aktiva metaboliten. CYP2D6-hämmare ökar modersubstansens koncentration med ca 100 % medan metaboliten minskar med ca 30 %.

CYP2D6 finns i många genetiska varianter. 1–2 % av nordeuropéer och upptill 40 % av individer från Östafrika/Mellanöst har ovanligt hög aktivitet av detta enzym medan 6–8 % har låg till ingen aktivitet. Mycket hög och mycket låg enzymaktivitet påverkar givetvis serumkoncentrationerna av modersubstansen och metabolit. Även för CYP3A4 finns betydlig genetisk variation i enzymaktivitet.

På grund av interaktionspotentialen och den genetiska variationen rekommenderas terapeutisk läkemedelmonitorering (serumkoncentrationsmätning) av aripiprazol.

Vid serumkoncentrationsmätning medbestäms den aktiva metabolit och kvoten mellan dessa två bör tas i betraktning vid tolkning av

serumkoncentrationen. Referensområdet, gäller summan av modersubstans och metabolit, 200 – 1100 nmol/L. Referensområdet är endast vägledande och gäller prov som tagits medikamentfastande, d.v.s. 12 – max. 24 h efter senaste dosintag (vid oral behandling) eller precis inför nästa injektion (vid intramuskulära depotinjektioner). Det finns inget etablerat referensområde för akut behandling med intravenös injektion.

Båda substanserna har mycket långa halveringstider, ca 60–80 h (aripiprazol) och 90–95 h (dehydroaripiprazol). Det medför att farmakokinetisk jämvikt uppnås först efter 2–3 veckor (förutsatt: oförändrad dos och doseringsförfarande under hela perioden), vid depotinjektion efter 4 månader (4 injektioner). Efter seponering kan båda substanser påvisas i serum i ungefär 2–3 veckor.

Metodik/mätprincip

Metoden analyserar risperidon, paliperidon (9-OH-risperidon), haloperidol, aripiprazol och dehydroaripiprazol med dess deutererade analoger (risperidon-d4, 9-OH-risperidon-d4, haloperidol-d4, aripiprazol-d8 samt dehydroaripiprazol-d8) som intern standard (IS), olanzapin och desmetyloanzapin (N-desmetyloanzapin) med olanzapin-d8 som IS samt mirtazapin och desmetylmirtazapin (N-desmetylmirtazapin) med mirtazapin-d3 som IS. Vortioxetin analyseras med sin $^{13}\text{C}_6$ analog 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 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 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	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
Desmetylolanzapin	0,80	0,80-500
Mirtazapin	0,80	0,80-500
Desmetylmirtazapin	0,80	0,80-500
Vortioxetin	4,0	4,0–2500
Aripiprazol	4,0	4,0–2500
Dehydroaripiprazol	4,0	4,0–2500

Mätosäkerhet (enligt årsgenomgång för 2024)

Analys	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Börvärde (nmol/L)	CV%	Börvärde (nmol/L)	CV%
Risperidon	3,2	4	315	4
9-OH-Risperidon/Paliperidon	3,2	5	307	4
Haloperidol	3,2	6	316	4
Olanzapin	3,7	5	370	4
Desmetylolanzapin	3,7	6	360	5
Mirtazapin	3,1	7	315	3
Desmetylmirtazapin	2,9	6	285	4
Vortioxetin	15	4	1500	3
Aripiprazol*	10	8	1000	3
Dehydroaripiprazol*	10	9	1000	4

*Värden från validering av metoden

Riktighet

Riktigheten kontrolleras 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 [3]. Riktigheten har verifierats genom jämförelse med de HPLC och LC-MS/MS metoder som tidigare var i bruk vid laboratoriet samt i vissa fall genom jämförelse med annat laboratorium. I samband med införande av upparbetning med robot gjordes en kompletterande valideringar av metoden där resultat från analys av patientprover samt interna kontroller jämfördes mellan manuell och automatiserad upparbetning.

Referenslitteratur

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&scrollTop=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&scrollTop=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&scrollTop=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. Vandenbergh 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-desmethyilmirtazapine, 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 Widdern 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.