Laboratoriemedicin

Godkänt datum 2025-11-28

LCMSMS-1

S-Flupentixol (NPU04797)
S-Perfenazin (NPU03047)
S-Zuklopentixol (NPU03962)
S-Sertralin (NPU09364)
S-Desmetylsertralin (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. 08.15–16.00).

Sertralin och desmetylsertralin

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 desmetylsertralin 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. Desmetylsertralins halveringstid ligger mellan 56 och 120 timmar [1]. Sertralins metabolism involverar flera olika CYP-enzymer (CYP2D6, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9 och CYP2C19), vilket gör risken för interaktioner lägre [4]. Dock kan personer med långsam metabolism för CYP2C19 uppvisa (pga 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-$^{13}C_6$.

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	Kvantifierings-gräns, 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.0000000000000101. 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.0000000000000169. 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
11. FASS. Produktresumé Trilafon dekanoat. FASS; 2022 [uppdaterad 20211013: citerad 20220214]. Hämtad från: https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19870918000021&docType=6&scrollPosition=538
12. Waade RB, Solhaug V, Høiseth 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. Linnet 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, Vään 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, Høiseth 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&scrollPosition=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&scrollPosition=656#pharmacokinetic
21. Kjølbye 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.