

# Laboratoriemedicin

Godkänt datum 2023-12-04

LÄS MER

## MB - Antidepressiva

**Klomipramin (NPU01616)**

**Mianserin (NPU04860)**

**Paroxetin (NPU04863)**

**Venlafaxin (NPU09090)**

**Fluoxetin (NPU08790)**

**Citalopram (NPU04778)**

**Escitalopram (NPU20190)**

**Desmetylklomipramin (NPU14067)**

**Desmetylmianserin (NPU21703)**

**Desmetylvenlafaxin (NPU19575)**

**Norfluoxetin (NPU17886)**

**Desmetylcitalopram (NPU21701)**

**Hydroxybupropion (OH-Bupropion)(NPU29814)**

### Bakgrund/Svar/Tolkning/Bedömning

De huvudsakliga indikationerna för koncentrationsbestämning av antidepressiva läkemedel är frågeställningar om följsamhet (compliance), otillräcklig klinisk effekt eller biverkningar. Den interindividuella variabiliteten mellan serumkoncentration och klinisk respons kan vara stor. Detta innebär att referensintervall enbart är vägledande och att dosjusteringar primärt bör styras av den kliniska bilden. Den intraindividuell variabiliteten är emellertid låg, vilket medför att den serumkoncentration som patienten har vid god symtomkontroll och minimala biverkningar blir patientens målkoncentration [1, 2, 3].

Vid graviditet medför farmakokinetiska förändringar vanligtvis att koncentrationen av vissa läkemedel (exempelvis fluoxetin och paroxetin) drastiskt påverkas [4, 5]. Det är särskilt viktigt att fastställa en individuell målkoncentration inför graviditet och att koncentrationsbestämning genomförs regelbundet under graviditet samt efter förlossningen.

Fluoxetin och dess aktiva metabolit norfluoxetin har långa halveringstider (4 till 6 dagar för modersubstansen och 4 till 16 dagar för metaboliten) [6]. Detta betyder att det kan ta flera veckor innan jämviktskoncentration (steady state) uppnås efter nyinsättning/dosjustering samt att läkemedlet kan finnas kvar i kroppen omkring 5 till 6 veckor efter utsättning.

Förutom koncentrationsbestämning av modersubstansen, genomförs även bestämning av metaboliterna desmetylklomipramin, norfluoxetin, desmetylvenlafaxin (O-desmetylvenlafaxin), desmetylmianserin, och desmetylcitalopram. Norfluoxetin, desmetylvenlafaxin och desmetylklomipramin är farmakologiskt aktiva och ingår i respektive referensområden som är summan av modersubstans och respektive metabolit. OH-bupropion är en aktiv huvudmetabolit av bupropion. Bupropion är inte stabil efter provtagning och därför sker koncentrationsbestämning enbart av OH-bupropion. Citalopram, mianserin, venlafaxin, fluoxetin och hydroxybupropion är racemat och innehåller både R- och S-enantiomerer [3,7]. Escitalopram innehåller endast S-enantiomeren av citalopram.

Analysmetoden kan inte särskilja R- och S-enantiomerer av citalopram, mianserin, venlafaxin, fluoxetin eller OH-bupropion och svar lämnas som summan av enantiomererna.

### Metodik/mätprincip

Serum blandas med acetonitril som innehåller IS, centrifugeras, varefter supernatanten efter spädning 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 på 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 under närvaro av kvävgas och energi. I tredje kvadrupolen selekteras ett av molekyljons fragment, vanligtvis det med störst intensitet. Den resulterande jonintensiteten mäts med en detektor.

### 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 selektiviteten i LC-MS/MS teknologin.

### Mätområde

Komponent	Kvantifierings-gräns nmol/L	Mätintervall nmol/L
Klomipramin	3,2	3,2–2000
Desmetylklomipramin	3,2	3,2–2000
Mianserin	1,6	1,6–1000
Desmetylmianserin	1,6	1,6–1000
Paroxetin	1,6	1,6–1000
Venlafaxin	4,0	4,0–2500
Desmetylvenlafaxin	4,0	4,0–2500
Fluoxetin	3,2	3,2–2000
Norfluoxetin	3,2	3,2–2000
Citalopram	1,6	1,6–1000
Escitalopram	1,6	1,6 - 1000
Desmetylcitalopram	1,6	1,6–1000
OH-bupropion	16	16-10000

**Mätosäkerhet (enligt årsgenomgång för 2022)**

<b>Komponent</b>	<b>Låg kontroll</b>		<b>Hög kontroll</b>	
	Nivå	CV%	Nivå	CV%
Klomipramin	8,9	6	833	7
Desmetyklomipramin	10	5	916	6
Mianserin	4,4	7	446	6
Desmetylmianserin	5	6	500	6
Paroxetin	4,3	8	425	7
Venlafaxin	12,5	5	1250	5
Desmetylvenlafaxin	12,5	5	1250	5
Fluoxetin	10	7	934	7
Norfluoxetin	10	7	1000	6
Citalopram	4,8	8	482	8
Escitalopram	4,8	8	482	8
Desmetylcitalopram	5	7	500	8
OH-bupropion	50,6	6	5000	5

## Riktighet

Kontroll av riktigheten för klomipramin, desmetylklomipramin, paroxetin, citalopram, escitalopram, desmetylcitalopram, fluoxetin, norfluoxetin, mianserin, venlafaxin, desmetylvenlafaxin och OH-bupropion kontrolleras genom deltagande i externt kontrollprogram (LGC).

Extern kontroll för desmetylmianserin finns inte tillgänglig.

## Spårbarhet

Kalibreringen är spårbar via analyscertifikat från respektive leverantör av referenssubstanser.

## Validering

Validering har utförts vid Labmedicin, Klinisk Kemi, Lund [5, 9]. Riktigheten har verifierats genom jämförelse med de HPLC och LC-MS metoder som tidigare var i bruk vid Klinisk kemi och farmakologi eller via externa laboratorier.

## Övrig information

Metoden är ackrediterad.

Normal analysfrekvens är en gång i veckan.

## 1 Referenser

1. Lundmark, J., et al. Therapeutic drug monitoring of sertraline: variability factors as displayed in a clinical setting. *Ther Drug Monit.* 2000 Aug;22(4):446-54.
2. Reis, M. et al. F. Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting. *Ther Drug Monit.* 2002 Aug;24(4):545-53
3. Hiemke, C. et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51(1- 02):9-62
4. Sit, D., et al. Disposition of chiral and racemic fluoxetine and norfluoxetine across childbearing. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Aug;30(4):381-6.
5. Ververs, FF. et al. Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(10):677-83
6. Reis, M., et al., Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit.* 2009. 31(1): p. 42-56
7. FASS. Fluoxetin. 2022-01-17. Tillgänglig på: [Fluoxetin Mylan - FASS Vårdpersonal](#)
8. Reis, M., et al., Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit.* 2009. 31(1): p. 42-56