

Antidepressiva

Klomipramin (NPU01616)**Mianserin (NPU04860)****Paroxetin (NPU04863)****Venlafaxin (NPU09090)****Fluoxetin (NPU08790)****Citalopram (NPU04778)****Desmetyklomipramin (NPU14067)****Desmetylmianserin (NPU21703)****Desmetylvenlafaxin (NPU19575)****Norfluoxetin (NPU17886)****Desmetylcitalopram (NPU21701)****Hydroxybupropion (OH-Bupropion) (NPU29814)**

Bakgrund, indikation och tolkning

Den huvudsakliga indikationen för koncentrationsbestämning av dessa läkemedel är frågeställningar om ”compliance”, över- eller underdosering. Förutom koncentrationsbestämning för moderssubstanten, genomförs även bestämning av metaboliterna desmetyklomipramin, norfluoxetin, desmetylvenlafaxin (*O*-desmetylvenlafaxin), desmetylmianserin, och desmetylcitalopram. Norfluoxetin, desmetylvenlafaxin och desmetyklomipramin är farmakologiskt aktiva och ingår i respektive referensområden som är summan av moderssubstans och respektive metabolit. OH-bupropion är en aktiv huvudmetabolit från bupropion. Bupropion är inte stabil i serum och därför sker koncentrationsbestämning enbart av OH-bupropion.

Citalopram, mianserin, venlafaxin, fluoxetin och hydroxybupropion är racemat och innehåller både R- och S-enantiomerer [1, 2]. Escitalopram innehåller endast S-enantiomeren av citalopram.

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

Analysprincip

Metoden mäter klomipramin, mianserin, paroxetin, citalopram, venlafaxin, fluoxetin, norfluoxetin och OH-bupropion med respektive deutererade substanser som intern standard (IS). Desmetyklomipramin mäts med klomipramin-d3 som intern standard, desmetylcitalopram med citalopram-d6, desmetylvenlafaxin (*O*-desmetylvenlafaxin) med venlafaxin-d6 och desmetylmianserin mäts med mianserin-d3 som intern standard.

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.

Metodbeskrivning

AntidepressivaGäller för
Klinisk kemi

LU

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 molekyljonens fragment, vanligtvis det med störst intensitet. Den resulterande jonintensiteten mäts med en detektor.

Referensintervall

Substans	Riktområde (nmol/L)
Klomipramin + Desmetylkломipramin	100 – 1000
Mianserin	60 - 260
Paroxetin	60 – 200
Venlafaxin + Desmetylvenlafaxin	370 – 1000
Fluoxetin + Norfluoxetin	400-1700
Citalopram	70-340
OH-bupropion	3000 - 6000

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 selektiviteten i LC-MS/MS teknologin.

Mätområde

Komponent	Kvantifieringsgräns, nmol/L	Mätintervall nmol/L
Klomipramin	3,2	3,2–2000
Desmetylkломipramin	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
Desmetylcitalopram	1,6	1,6–1000
OH-bupropion	16	16-10000

Mätosäkerhet (enligt årsgenomgång för 2019)

Komponent	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Nivå	CV%	Nivå	CV%
Klomipramin	8,9	6	833	7
Desmetylklomipramin	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
Desmetylcitalopram	5	7	500	8
OH-bupropion	51,5	8	5111	5

Riktighet

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

Extern kontroll för desmetylmianserin och OH-bupropion finns inte tillgänglig.

Spårbarhet

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

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 förutom analysen för OH-bupropion.

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;51(1-02):9-62.
2. 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
3. [C-7506, Instrumenthandledning LCMSMS AB Sciex QTrap 5500-1, Lund](#)
4. [C-7656, Instrumenthandledning LCMSMS Beräkningar](#)
5. Valideringsprotokoll för S-Antidepressiva, Labmedicin, Klinisk Kemi, Lund
6. [16-1092, Instruktion för utvärdering på LC-MS](#)
7. [17-194, Analysprotokoll Antidepressiva](#)
8. [C-7665, Serum av plasma, Lund](#)
9. [19-514, Validering av metod för analys av Bupropion](#)