

Antidepressiva

Klomipramin (NPU01616)
Mianserin (NPU04860)
Paroxetin (NPU04863)
Venlafaxin (NPU09090)
Fluoxetin (NPU08790)
Citalopram (NPU04778)
Escitalopram (NPU20190)
Desmetyklomipramin (NPU14067)
Desmetylmianserin (NPU21703)
Desmetylvenlafaxin (NPU19575)
Norfluoxetin (NPU17886)
Desmetylcitalopram (NPU21701)
Hydroxybupropion (OH-Bupropion)(NPU29814)

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).

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 symptomkontroll 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

Metoden mäter fluoxetin, norfluoxetin, citalopram, escitalopram, desmetylcitalopram, venlafaxin, desmetylvenlafaxin, mianserin, desmetylmianserin, paroxetin och OH-bupropion en gång/kvartal, klomipramin och desmetylklomipramin med deutererade homologer av modersubstansen (mianserin-d3, venlafaxin-d6, norfluoxetin-d6, fluoxetin-d6, klomipramin-d3, citalopram-d6, paroxetin-d6 och OH-bupropion-d6) som intern standards.

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 molekylljonen för aktuell komponent. I andra kvadrupolen fragmenteras molekylljonen under närvaro av kvävgas och energi. I tredje kvadrupolen selekteras ett av molekylljonens 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

Analys	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 2023)

Analys	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Nivå	CV%	Nivå	CV%
Klomipramin	8,9	4	885	3
Desmetylklomipramin	9,7	4	963	4
Mianserin	4,4	6	444	4
Desmetylmianserin	4,9	6	489	4
Paroxetin	4,3	8	419	5
Venlafaxin	12,3	5	1228	5
Desmetylvenlafaxin	12,9	6	1263	5
Fluoxetin	9,8	5	991	5
Norfluoxetin	10	9	1021	6
Citalopram	4,8	5	482	5
Escitalopram	4,8	5	483	5
Desmetylcitalopram	4,9	5	496	5
OH-bupropion	48,7	4	4918	3

Riktighet

Riktigheten kontrolleras kontinuerligt genom deltagande i externt kontrollprogram (LGC Standards Proficiency).

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. I samband med införande av uppabetning med robot gjordes en kompletterande valideringar av metoden där resultat från analys av patientprover samt interna kontroller jämfördes mellan manuell och automatiserad uppabetning.

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