



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Felles referanseområder for antiepileptika

DEBATT

ARNE REIMERS

arne.reimers@stolav.no

Arne Reimers (f. 1965) er dr.philos., spesialist i klinisk farmakologi og overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital, og førsteamanuensis ved Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JON ANDSNES BERG

Jon Andsnes Berg (f. 1978) er spesialist i klinisk farmakologi og overlege ved Seksjon for klinisk farmakologi ved Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARGRETE LARSEN BURNS

Margrete Larsen Burns (f. 1980) er spesialist i klinisk farmakologi og overlege/seksjonsleder ved Seksjon klinisk farmakologi, SSE, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CECILIE JOHANNESSEN LANDMARK

Cecilie Johannessen Landmark (f. 1971) er cand.pharm., ph.d., medisinsk rådgiver ved Spesialsykehuset for epilepsi og Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus, og førsteamanuensis ved Program for farmasi, Fakultet for helsefag, Høgskolen i Oslo og Akershus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Antiepileptika er grunnsteinen i behandlingen av epilepsi og brukes også ved en rekke andre indikasjoner. Serumkonsentrasjonsmåling av antiepileptika har hatt lang tradisjon som hjelpemiddel i behandling av epilepsi i Norge. Det finnes nå nye og oppdaterte nasjonale referanseområder for serumkonsentrasjoner av antiepileptika ved epilepsibehandling.

I 2016 var det ifølge Reseptregisteret 127 138 brukere av antiepileptika i Norge, det tilsvarer 24 brukere per 1 000 innbyggere (1). Forbruket øker hvert år, og veksten kommer hovedsakelig fra behandling av smerte og psykiske lidelser (2,3). Bruken av disse midlene til behandling av epilepsi er stabil på et nivå på ca. 7 DDD/1 000 innbyggere/døgn (2).

På grunn av ugunstige farmakokinetiske egenskaper, uttalt interaksjonsproblematikk og smale terapeutiske vinduer kan serumkonsentrasjonsmåling være et nyttig hjelpemiddel i epilepsibehandlingen (4,5). Referanseområdene for førstegenerasjons antiepileptika (introdusert til og med 1984) er i dag godt etablert og nokså like over hele verden, med bare få og små forskjeller laboratoriene imellom (5).

Etter 1984 er det kommet 15 nye antiepileptika på markedet. For noen av dem kan referanseområdene anses som like godt etablert som referanseområdene for første generasjon. For de nyere legemidlene finnes det lite publisert dokumentasjon. Bare unntaksvis foreligger det kliniske data som kan danne grunnlag for å definere referanseområder. Som konsekvens ser man større forskjeller både mellom laboratoriene og i vitenskapelige artikler. For noen av de nyeste antiepileptika finnes det foreløpig ikke preliminaire forslag til referanseområder.

Oppdaterte, felles referanseområder i Norge

Norsk forening for klinisk farmakologi lanserte i februar 2015 Farmakologiportalen som en felles nasjonal nettportal for farmakologiske og toksikologiske analyser (6,7). Som en naturlig konsekvens av dette er det ønskelig at laboratoriene som er representert i portalen bruker de samme referanseområdene. Dette muliggjør bedre samarbeid mellom laboratoriene og entydig tilbakemelding til rekvirentene. Felles nasjonale referanseområder er så langt blitt etablert for benzodiazepiner, z-hypnotika, opioider, og antikoagulantia (8-10).

Arbeidsgruppen for antiepileptika har nylig levert sin rapport til styret i foreningen. Den er basert på eksisterende referanseområder i Norge og en internasjonal konsensusrapport om bruk av terapeutisk legemiddelmonitorering (5) samt oppdatert informasjon fra litteraturen og utenlandske epilepsisentre. Arbeidsgruppen har på denne bakgrunn foretatt en totalvurdering, prioritert etter klinisk evidensgrad. En detaljert beskrivelse av arbeidsmetoden finnes i rapporten (11). Den er godkjent av styret i Norsk forening for klinisk farmakologi. De nye referanseområdene er dermed gjeldende, og oppføringene for de aktuelle substansene i Farmakologiportalen er oppdatert.

Som andre legemidler brukes antiepileptika ikke bare i monoterapi, men også i kombinasjon med hverandre eller med andre medisiner. Ved etablering av referanseområder ses det imidlertid bort fra mulige farmakodynamiske interaksjoner ved polyterapi. Som ved all legemiddelbehandling må derfor den kliniske vurderingen av pasienten være ledende for behandlingen.

En oversikt over gamle referanseområder og nye, oppdaterte nasjonale referanseområder finnes i tabell 1 (11). Referanseområdene gjelder prøver som er tatt medikamentfastende, det vil si like før neste ordinære dose og 12-24 timer etter forrige inntak. De fleste referanseområder foreslås videreført, eller bare finjustert. Rutinemessig måles totalkonsentrasjonen, men frie konsentrasjoner av høygradig proteinbundne legemidler kan måles på spesielle indikasjoner.

Tabell 1

Gamle referanseområder for antiepileptika i Norge og nye, felles referanseområder (11)¹. Endringer er markert med kursivert og uthevet skrift

Antiepileptikum	Handelsnavn (eksempel)	Innført	Gammelt referanseområde (mikromol/l)	Nytt referanseområde (mikromol/l)
Brivaracetam ²	Briviact	2016	--	--
Eslikarbazepin	Zebinix	2010	30-100; 50-140; 10-100; 45-140	12-100
Etosuksimid	Suxinutin	1955	300-600	280-700
Felbamat	Taloxa	1993	125-250	125-250
Fenobarbital	Fenemal	1912	50-130	50-130
Fenytoin Fritt fenytoin	Fenantoin	1938	40-80 ca. 10 %	40-80 ca. 10 %
Gabapentin	Neurontin	1994	20-120	20-120
Karbamazepin Fritt karbamazepin	Tegretol	1962	15-45 24-33 % (= 4-12,5 mikromol/l)	15-45 24-33 % (= 4-12,5 mikromol/l)
Klobazam Desmetylklobazam	Frisium	1984	0,1-1 1-10	0,1-1 1-10
Klonazepam	Rivotril	1973	60-220 nanomol/l	40-120 nanomol/l
Lakosamid	Vimpat	2009	10-40	10-40
Lamotrigin	Lamictal	1992	10-50; 10-60	10-50
Levetiracetam	Keppra	2000	30-240	30-240
Okskarbazepin ³	Trileptal	1989	45-140; 50-140	12-140
Perampanel ²	Fycompa	2012	--	0,25-2,85
Pregabalin	Lyrica	2004	10-30	10-35
Rufinamid ²	Inovelon	2007	20-130	12-130
Stiripentol ²	Diacomit	2008	--	15-95
Sultiam ²	Ospolot	1960	--	5-35
Topiramamat	Topimax	1995	15-60	6-30
Valproat Fritt valproat	Orfiril	1967	250/300-600/700 ca. 10 %	300-700 ca. 10 %
Vigabatrin ⁴	Sabrillex	1991	--	--
Zonisamid	Zonegran	1990	45-180	45-180

1 Ved etablering av referanseområder ses det bort fra mulige farmakodynamiske interaksjoner ved polyterapi. Som ved all legemiddelbehandling må derfor den kliniske vurdering av pasienten være ledende for behandlingen

2 Analyse er under utvikling og vil om kort tid kunne utføres ved Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo universitetssykehus

3 Referanseområdet gjelder den aktive metabolitten likarbazepin (opprinnelig kalt monohydroksyderivat, MHD)

4 Vigabatrin er en irreversibel enzymhemmer og det er ikke etablert en direkte sammenheng mellom serumkonsentrasjon og klinisk effekt

Vi håper at harmoniseringen av referanseområdene for antiepileptika vil bidra til bedre pasientbehandling. Grundig dokumentasjon og forskning på nye antiepileptika i klinisk praksis vil kunne gi sårt tiltrengt kunnskap om farmakokinetisk variasjon når det gjelder klinisk effekt og toleranse, og føre til et enda bedre samarbeid mellom laboratoriene (12, 13).

Alle forfattere har vært med i arbeidsgruppen som har utarbeidet rapporten om de nye referanseområdene. Alle jobber ved laboratorieavdelinger som driver med analysevirksomhet. Ingen av forfatterne har direkte personlig økonomisk vinning av analysevirksomheten.

Vi takker farmasøyt Jan Borg Rasmussen, leder av klinisk-farmakologisk laboratorium ved Epilepsihospitalet Filadelfia, Dianalund, Danmark, for diskusjoner og gode innspill i prosessen.

LITTERATUR

1. Reseptregisteret. www.reseptregisteret.no (30.3.2017).
2. Baftiu A, Johannessen Landmark C, Rusten IR et al. Changes in utilisation of antiepileptic drugs in epilepsy and non-epilepsy disorders-a pharmacoepidemiological study and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 1245 - 54. [PubMed][CrossRef]
3. Landmark CJ, Fossmark H, Larsson PG et al. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res* 2011; 95: 51 - 9. [PubMed][CrossRef]
4. Landmark CJ, Johannessen SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord* 2016; 18: 367 - 83. [PubMed]
5. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. Antiepileptic drugs–best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239 - 76. [PubMed][CrossRef]
6. Farmakologiportalen. Norsk portal for legemiddel- og rusmiddelanalyser. www.farmakologiportalen.no (18.5.2017).
7. Karlsen Bjånes T, Mjåset Hjertø E, Lønne L et al. Pharmacology Portal: An Open Database for Clinical Pharmacologic Laboratory Services. *Clin Ther* 2016; 38: 222 - 6. [PubMed][CrossRef]
8. Farmakologiportalen. Nasjonale referanseområder - prosjektrapporter: http://www.farmakologiportalen.no/nasjonale_referanseomrader/ (30.3.2017).
9. Helland A, Berg JA, Gustavsen I et al. Serumkonsentrasjonsmålinger av vanedannende legemidler. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 400 - 2. [PubMed][CrossRef]
10. Lundgaard H, Dyrkorn R, Stokes CL et al. Tryggere behandling med serumkonsentrasjonsmåling av de nye antikoagulasjonsmidlene? *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 1556 - 60. [PubMed][CrossRef]
11. Farmakologiportalen. Felles nasjonale referanseområder for antiepileptika. <http://www.farmakologiportalen.no/attachment.ap?id=13>. (3.5.2017).
12. Svendsen T, Brodtkorb E, Baftiu A et al. Therapeutic Drug Monitoring of Lacosamide in Norway: Focus on Pharmacokinetic Variability, Efficacy and Tolerability. *Neurochem Res* 2017; E-publisert 27.3.. [PubMed]
13. Svendsen T, Brodtkorb E, Reimers A et al. Pharmacokinetic variability, efficacy and tolerability of eslicarbazepine acetate-A national approach to the evaluation of therapeutic drug monitoring data and clinical outcome. *Epilepsy Res* 2017; 129: 125 - 31. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 26. juni 2017. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0392

Mottatt 27.4.2017, første revisjon innsendt 15.5.2017, godkjent 18.5.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 26. september 2023.