

# G16 Legemiddelanalyser, rusmiddelanalyser og farmakogenetiske analyser

Publisert: 3.12.2019  
Ingebjørg Gustavsen, Mimi Stokke Opdal

## Innhold

G16.1	Terapikontroll (TDM) .....	s.2	G16.4	Kilder.....	s.12
G16.2	Akutte forgiftninger .....	s.9			
G16.3	Misbruksproblematikk .....	s.10			

## Generelt

Legemiddel- og/eller rusmiddelanalyser er aktuelt innenfor tre hovedindikasjoner:

- 1) *Terapikontroll*, også kalt *TDM - Therapeutic drug monitoring* som ofte utføres ved langtidsbehandling hvor den terapeutiske effekt vanskelig kan måles direkte, ved stor variabilitet mellom dose og konsentrasjon (særlig for de legemidlene som har smalt terapeutisk område), usikkerhet om medikamentetterlevelse, organsvikt og spørsmål om bivirkninger og terapivikt.
- 2) *Akutte forgiftninger*. For eksempel alkoholer (etanol, metanol, etylenglykol), eller kombinasjoner av etanol med legemidler eller rusmidler, eller rene medikamentforgiftninger med stoffer som f.eks. litium, psykofarmaka, hjerte/kar-legemidler og metformin.
- 3) *Misbruksproblematikk*. Analyse av biologisk materiale for å påvise misbruk og/eller som ledd i behandling og kontroll.

Kravene til prøvemedium, analysekvalitet og metoder avhenger av problemstilling og analyttens egenskaper. Ved terapikontroll og akutte forgiftninger nyttes mest plasma eller serum som prøvemedium, mens rusmidler som oftest påvises i urin.

Kromatografisk analysemetode, ofte koblet til identifikasjon ved hjelp av massespektrometri, har høy spesifisitet når det gjelder identifikasjon av analytten. Slike analyser utføres i Norge først og fremst på dagtid ukedager. Eksempler på vanlige analyser på kromatografisk metode er psykofarmaka og antiepileptika (benyttes ofte ved TDM) og rusmidler (benyttes ofte ved kontroll eller misbruksproblematikk).

Analyse med immunologisk eller enzymatisk metode er også vanlig innenfor klinisk farmakologi. Slike analyser er ofte tilgjengelige 24 timer i døgnet på sykehus. Analysene innebærer visse usikkerheter mht. analysespesifisitet, kryssreaksjoner og identifikasjon av analytt. Eksempler på analytter på immunologisk eller enzymatisk metode er paracetamol og etanol (benyttes ofte ved spørsmål om forgiftninger) og enkelte antiepileptika og aminoglykosider (benyttes ofte ved dosejustering under vedlikeholdsbehandling).

En oversikt over analyser som utføres i Norge finnes på [farmakologiportalen.no](http://farmakologiportalen.no) og på nettsiden til det enkelte laboratoriet. En stor del av analyseresultatene fra de klinisk farmakologiske laboratoriene ledsages av klinisk farmakologisk fortolkning. I mange tilfeller vil fortolkningen være nødvendig for at rekvirenten skal ha nytte av svaret.

Adekvat fortolkning av analyseresultater forutsetter tilgang til relevante kliniske opplysninger som indikasjon, patofysiologiske forhold og legemiddelopplysninger, især opplysninger om døgndose, intervall mellom siste dose og prøvetaking, varighet av behandling og bruk av andre legemidler. Optimalt utbytte forutsetter derfor i stor grad nært samarbeid mellom kliniker og klinisk farmakolog og at rekvirent oppgir problemstilling og tilstrekkelige opplysninger om klinikk og rusmiddel-/legemiddelbruk.

Farmakogenetiske analyser gir informasjon om polymorfismer (variant-alleler) i aktuelle gener som koder for proteiner av betydning for farmakokinetikk (metaboliserende enzymer, transportører osv.) og farmakodynamikk (reseptorer, effektorproteiner osv.) av legemidler og rusmidler. Slike analyser kan være nyttig å anvende sammen med konsentrasjonsbestemmelser av legemidler i serum/plasma for å kunne individualisere valg og dosering av legemidler (se [Farmakokinetikk og doseringsprinsipper \(G2\)](#)). Analysene kan enten utføres før legemiddelbehandlingen starter eller underveis ved mistanke om terapivikt eller bivirkninger.

## Analysekvalitet

Laboratorier som utgir analysesvar om rusmidler og legemidler må ha god fortløpende kontroll på analysekvaliteten for å vite hvor nøyaktig analysemetoden måler og for å oppdage analysefeil. Det er anbefalt å

følge internasjonale og europeiske standarder for analysekvalitet. Det utføres daglig analysering av prøver med kjent konsentrasjon som skal tilfredsstillende forhåndsdefinerte krav for analysen. I tillegg deltar laboratoriene i eksterne kvalitetsprogrammer som innebærer at man analyserer tilsendte prøver med definert innhold. Flere av analysene er akkrediterte av Norsk akkreditering, da er dette angitt som en A på svarutskriften og/eller logoen til Norsk akkreditering er i overskriften på svarrapporten. Noen laboratorier utgir også analysens totale analytiske feil eller kun variasjonskoeffisient, se [farmakologiportalen.no](https://farmakologiportalen.no) eller laboratoriets nettside. Også farmakogenetiske analyser er underlagt streng kontroll ved utførelse og kan være akkrediterte, se [genetikkportalen.no](https://genetikkportalen.no), eller nettsiden til det enkelte laboratorium.

## G16.1. Terapikontroll (TDM)

### Generelt

Responen på forskrevet medikamentell standardbehandling kan variere mellom individer pga. ulike medikamentetterlevelse, farmakokinetikk eller variasjoner i angrepspunkt for legemidler (reseptorer, enzymer etc.). Så langt mulig vurderes terapeutisk respons på legemiddelbehandling direkte ut fra endring i klinisk tilstand og biologiske variabler (f.eks. blodtrykkmåling, blodsukkerkontroll, kolesterolmåling eller INR-kontroll), men i mange tilfeller kan ikke den terapeutiske effekten måles så direkte. Legemiddelanalyser kan da gi nyttig informasjon dersom et terapeutisk konsentrasjonsområde er definert. Også for legemidler der man kjenner til at bivirkninger forekommer ved konsentrasjoner over et visst nivå, vil en legemiddelanalyse kunne være nyttig. Forutsetningen for TDM er vanligvis at det forekommer en kjent sammenheng mellom terapeutisk effekt og konsentrasjon, eller at det er en kjent sammenheng mellom bivirkning/toksisitet og konsentrasjon. Det er spesielt sterk indikasjon for TDM hvis det er et smalt terapeutisk område, dvs. liten avstand mellom terapeutisk og toksisk konsentrasjonsområde.

Konsentrasjons-/effektforholdet for legemidler er generelt dårligere dokumentert når man anvender flere legemidler samtidig. Det er da både fare for farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner. I slike tilfeller er det spesielt viktig å spesialtilpasse behandlingen til den enkelte pasient.

Sammenheng mellom konsentrasjon i serum og effekt er godt dokumentert for et økende antall legemidler (hjertemidler som antiarytmika og digitalis, lungemidler som teofyllin, immunsuppressiva som ciklosporin, mange antiepileptika og for litium). Sammenheng mellom bivirkninger/toksisitet og konsentrasjon er også godt dokumentert for mange legemidler og rusmidler.

For de fleste legemidler som tas regelmessig med uendret dosering over tid, vil det være tilstrekkelig med én eller noen få årlige kontroller av plasmakonsentrasjonen så sant det ikke skjer endringer i den kliniske tilstanden som tilsier hyppigere kontroll. Pasienten bør få instruksjon om å oppsøke lege for TDM både ved symptomer på forverring av sykdommen (mulighet for terapivikt) og ved mistanke om bivirkninger/toksisitet (mulighet for overdosering). Hyppigere prøver kan være nødvendig ved behandlingsstart, dosejustering eller nedtrapping. Vanligvis er det hensiktsmessig å kontrollere plasmakonsentrasjon etter at ny likevekt er oppnådd etter en endring, dvs. først etter  $5 \times$  legemidlets halveringstid. Kontroller er også aktuelt ved start/slutt av andre legemidler som kan interagere og ved forandring i organfunksjon, se [Legemiddelbruk og -dosering ved nedsatt nyrefunksjon \(G3\)](#) og [Legemiddeldosering ved mage- og tarmsykdom, leversykdom, hjertesykdom og nevrologisk sykdom \(G4\)](#). TDM kan være særlig nyttig for legemidler med metningskinetikk (f.eks. fenytoin).

Se også kapittel [Etterlevelse av legemiddelbruk \(G25\)](#)

### Aktuelle terapigrupper

Se også de respektive terapikapitlene.

#### Antibakterielle midler

Analytisk terapikontroll er viktig for *aminoglykosider* (*gentamicin*, *tobramycin*) og ved bruk av glykopeptidet vankomycin som først og fremst benyttes ved alvorlige infeksjoner og hvor det er nødvendig å ha tilstrekkelig høye konsentrasjoner. Nøyaktig angivelse fra rekvirent av tidspunkt for prøvetaking i forhold til tidspunktet for legemiddelinntak er svært viktig for at laboratoriet kan gi en rett og nyttig tilbakemelding til rekvirent og derved sikre optimal behandling med lavest mulig bivirkningsforekomst.

Viktige bivirkninger av disse stoffene er nyretoksisitet og toksiske effekter på 8. hjernenerve med effekt på hørsel og balanse, og forekomsten av disse bivirkningene er proporsjonal med behandlingsvarigheten og med den totale mengden legemiddel som gis. Disse midlene utskilles hovedsakelig renalt, og nyrefunksjonen er således viktig for å dosere disse midlene korrekt til den enkelte pasient. Redusert nyrefunksjon krever som regel full startdose, men redusert vedlikeholdsdose eller forlenget doseintervall slik at døgndosen reduseres i forhold til reduksjonen i nyrefunksjon. Aminoglykosider bør vanligvis unngås ved betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <

25 ml/min eller serum-kreatinin > 180 mmol/l (voksne)). Se [Legemiddelbruk og -dosering ved nedsatt nyrefunksjon \(G3\)](#). Vedlikeholdsdose av aminoglykosid og/eller vankomycin justeres ut fra serumkonsentrasjonsmåling. Bunn- og/eller toppkonsentrasjonsmålinger brukes ofte som utgangspunkt for å vurdere toksisitet.

Terapikontroll for enkelte sulfonamider, trimetoprim, karbapenemer (meropenem), fluorokinoloner, og tuberkulostatika (amikacin) kan også være aktuelt, spesielt ved dosejustering hos nyresviktpasienter. Terapeutisk legemiddelmonitorering ved disse sistnevnte antibiotikagruppene er imidlertid lite utbredt i Norge, men gjøres på enkelte større laboratorier. En oppdatert oversikt over hvilke laboratorier som analyserer på de ulike antiinfektiva finnes på [farmakologiportalen.no](#).

## Antidepressiva

Antidepressiva er hyppig forskrevet i Norge, og den totale omsetningen av denne legemiddelgruppen har de siste årene holdt seg på et høyt og relativt stabilt nivå. Mest vanlig er antidepressive legemidler som virker spesifikt på gruppespesifikke reseptorer ved å stimulere monoaminer (bl.a. serotonin og noradrenalin). Til tross for utbredt forskrivning er det delte meninger om den reelle kliniske nytteverdien av enkelte av disse midlene. Det er derfor viktig at legen sørger for å persontilpasse behandlingen i hvert enkelt tilfelle, og at det gjøres gjentatte vurderinger av den kliniske nytten hos den aktuelle pasienten. De fleste antidepressive legemidler metaboliseres av CYP-systemet i leveren, se kapittel G6 .... CYP-genotyping kan være relevant for disse pasientene.

*Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI)* hemmer reopptak av serotonin og gir i høye konsentrasjoner tendens til serotonerge bivirkninger (inkludert her er også effekter på blodplater med økt blødningstendens). Ulike SSRI har tilleggsindikasjoner ut over depresjon, bl.a. angst- og tvangslidelser. For citalopram finnes to ulike preparater som opererer med ulike referanseområder. For escitalopram, som er rent (S)-citalopram, skal serumkonsentrasjoner ligge lavere enn ved bruk av racematet. Venlafaksin regnes som et SNRI-preparat (selektiv noradrenalin reopptakshemmer) og har ved høye konsentrasjoner bivirkninger pga. noradrenalineffekter på hjerte- og karsystemet. Bupropion er et antidepressivum som svakt hemmer både noradrenalin- og dopaminreopptak i nevroner og hemmer i tillegg nikotinreseptorer i hjernen. Midlet anvendes i røykeavvenning. Bupropion har en aktiv metabolitt, OH-bupropion, som aktiveres via CYP2B6.

*Trisykliske antidepressiva (TCA)* viser spesielt stor interindividuell variasjon i farmakokinetikk og effekt. De fleste TCA hemmer reopptak av noradrenalin og har i høye konsentrasjoner bivirkninger relatert til noradrenalins effekter på hjerte- og karsystemet og sentralnervesystemet. TCA har aktive metabolitter, og serumkonsentrasjon oppgis oftest som summen av modersubstans og desmetylmetabolitt.

En oppdatert oversikt over hvilke laboratorier som analyserer på de ulike antidepressiva finnes her: [farmakologiportalen.no](#).

## Antiepileptika

Epilepsibehandling er i hovedsak anfallsforebyggende behandling. Flere antiepileptika må av og til gis sammen for å oppnå anfallsfrihet, og det er i slike tilfeller svært viktig å utføre TDM. Mange antiepileptika kan gi alvorlige bivirkninger ved høy dosering. Flere antiepileptika gjennomgår fase 1- og fase 2-metabolisering i lever.

Det er utgitt felles nasjonale referanseområder for 22 antiepileptika, se [Harmonised reference targets for antiepileptic drugs](#). Se også kapittel L6 [Tabell 1 Antiepileptika: Veiledende dosering. Antatt terapeutiske plasmakonsentrasjonsområder \(L6.9\)](#). For de nyere legemidlene finnes det lite publisert dokumentasjon. Fenytoin har metningskinetikk, noe som innebærer at selv små dosejusteringer kan gi store utslag i plasmakonsentrasjon og effekt. Aktiv metabolitt av hhv. karbamazepin og klobazam kan ved behov også måles ved enkelte laboratorier.

Ved mistanke om endring i plasmaproteinnivå (betennelsestilstander, lever-/nyresvikt, graviditet) kan det være relevant å måle fri, ubundet fraksjon av valproat og fenytoin.

Andre indikasjoner for antiepileptika enn epilepsi, er nevrogene smerter og som stemningsstabiliserende midler ved psykiatrisk sykdom. En oppdatert oversikt over hvilke laboratorier som analyserer på de ulike antiepileptika finnes på [farmakologiportalen.no](#).

## Antimykotika

Soppmidler tilhørende azolgruppen, som *imidazol- og triazolderivater*, er potente hemmere av CYP-systemet. Soppmidler av denne typen kan ved høye doser gi leveraffeksjon og hypersensitivitetsreaksjoner. Når soppmidlene anvendes systemisk sammen med andre legemidler, kan det derfor være indikasjon for å utføre TDM. Slike analyser utføres kun ved noen få laboratorier i landet. En oppdatert oversikt over hvilke laboratorier som analyserer på de ulike antimykotika finnes på [farmakologiportalen.no](#).

## Antipsykotika

Også for antipsykotika er det stor farmakokinetisk variabilitet. TDM kan derfor være nyttig for å standardisere behandlingen for om mulig å unngå plagsomme bivirkninger (Se Kilder [Kilder](#)). I mange tilfeller der det er indikasjon for antipsykotika, kan det dreie seg om langvarig behandling. For disse pasientene er det spesielt viktig med persontilpasset medisinerings. Også CYP-genotyping kan ha relevans ved behandling med antipsykotika, siden de fleste legemidlene i denne gruppen metaboliseres over CYP-systemet. Brukere av antipsykotika har generelt relativt stor forekomst av plagsomme bivirkninger, noe som også kan ledsages av nedsatt medikamentetterlevelse. Vanlige bivirkninger er økt prolaktinnivå, vektøkning og utvikling av hyperlipidemi, hyperglykemi og ev. diabetes, ledningsforstyrrelser i hjertet som f.eks. forlenget QT-tid med fare for utvikling av Torsade de Pointes (TdP)-arytmier, ekstrapyramidale bivirkninger, særlig ved bruk av eldre antipsykotika og påvirkning av hematologiske parametre. Som regel innebærer høye serumkonsentrasjoner mer bivirkninger. Mange pasienter bruker ofte flere antipsykotika samtidig, noe som kan øke risikoen for bivirkninger og interaksjoner.

Litium skiller seg fra andre legemidler ved at det simpelthen er et grunnstoff. Virkningsmekanismen er ikke fullstendig kjent, men indikasjoner for bruk er å forebygge stemningssvingninger ved bipolar lidelse og å behandle mani. Litium metaboliseres ikke i kroppen, men skilles ut uforandret gjennom nyrene. For litium er TDM godt etablert, og anbefalte rutiner for serumkonsentrasjonsmålinger er beskrevet bl.a. i preparatomtale / [SPC](#). Litium har et forholdsvis smalt terapeutisk vindu med fare for en rekke bivirkninger. Monitorering skal gjøres rutinemessig av alle pasienter. Nyrefunksjonsprøver bør også kontrolleres regelmessig, siden nyresvikt er en vanlig bivirkning av litium ved bruk over tid. For litium er det anbefalt å måle antatt minimumskonsentrasjon, dvs. prøvetaking 12 timer etter siste dose (f.eks. før morgendosen).

En oppdatert oversikt over hvilke laboratorier som analyserer de ulike antipsykotika finnes her: [farmakologiportalen.no](#).

## Benzodiazepiner og lignende stoffer

Benzodiazepiner (alprazolam, diazepam, klonazepam, nitrazepam, oksazepam) og z-hypnotika ( zopiklon, zolpidem ) brukes mye i Norge på ulike indikasjoner. Bruk av midlene er forbundet med risiko for avhengighetsutvikling, og inntak av høye doser er ikke uvanlig. For eldre er midlene assosiert med risiko for fall og kognitiv svikt. Serumkonsentrasjonsmåling av disse midlene kan være særlig nødvendig ved spørsmål om forgiftning/overdosering. Hos eldre kan det være nyttig å bruke serumkonsentrasjon til å monitorere dosering for å unngå for høye serumverdier. For øvrig gjøres TDM rutinemessig når benzodiazepiner brukes på indikasjonen epilepsi (klonazepam og nitrazepam). Det er tilgjengelig legemiddelanalyser i serum for denne legemiddelgruppen, se [farmakologiportalen.no](#). Norsk konsensus for dose/serumkonsentrasjoner er utarbeidet, se: [Serum concentration measurements of addictive drugs](#).

## Biologiske legemidler

Det er utviklet en rekke selektivt immunmodulerende legemidler for behandling av autoimmune sykdommer særlig innen revmatologi og gastroenterologi, og noen av disse anvendes også i kreftbehandling. Virkestoffene er fremstilt fra levende organismer. Legemidlene er vanligvis proteiner eller proteinderivater med høy molekylvekt som gis intravenøst eller subkutan og som forventes å bli nedbrutt til peptider og aminosyrer i kroppen som andre proteiner, men eliminasjonen er ikke endelig kartlagt for dem. Legemidlene kan oppfattes av kroppen som immunogene. De biologiske legemidlene er under særlig bivirkningsovervåking, se [SLV/EMA](#).

Det er i dag mulig å måle serumkonsentrasjon av monoklonale antistoff som binder og hemmer tumornekrosefaktor (TNF) som adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliksimab. Konsentrasjonsmålinger av infliksimab og adalimumab er i bruk i rutinen ved autoimmune sykdommer. Det er i tillegg tilgjengelig serumanalyse for vedolizumab (tarmselektivt immunsuppressivt humant monoklonalt antistoff), abatacept (fusjonsprotein) som hemmer T-celleaktivering, tocilizumab (humant monoklonalt antistoff mot interleukin-6-reseptor) og canakinumab (humant monoklonalt antistoff mot interleukin-1). Det er også mulig å måle antistoffdannelse mot biologiske legemidler. En oppdatert oversikt over hvilke laboratorier som analyserer de ulike biologiske legemidlene finnes på [farmakologiportalen.no](#).

## Cytostatika

Cytostatika er assosiert med toksisk effekt også på andre vev/organer enn selve målvevet/-organet. Mange av legemidlene som anvendes har derfor smal terapeutisk bredde. Til tross for dette er ikke det terapeutiske området i serum godt kartlagt for så mange av disse legemidlene. For metotreksat (antifolat som binder seg til og hemmer dihydrofolat reduktase og noen andre enzymer, bl.a. tymidylat syntase) har man imidlertid i lang tid anvendt TDM. Etter inntak justeres dosen ved hjelp av serumkonsentrasjoner, og pasienten er under observasjon den tiden det er høye konsentrasjoner med fare for toksiske bivirkninger. Folat blir ved behov brukt som antidot. Også ved bruk av busulfan ved stamcelleterapi anvendes konsentrasjonsmålinger for å bestemme dosering. TDM blir foreløpig ikke benyttet rutinemessig ved bruk av andre cellegifter som f.eks. fluorouracil (5-FU) eller

irinotekan, men for disse legemidlene gjøres det ved enkelte sykehus farmakogenetiske analyser i forkant av eller under behandling. Irinotekan omsettes i kroppen via karboksylesterase til den aktive metabolitten SN-38 som så videre blir glukuronidert av UGT1A1, og deretter utskilt i galle og urin. Dersom pasienten er heterozygot eller homozygot for UGT1A1\*28/\*28 vil plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten kunne øke til toksiske nivåer og kunne gi nøyttropeni. Det anbefales derfor å redusere irinotekandosen til pasienter med slike genotyper, se [pharmgkb.org](http://pharmgkb.org) Fluorouracil (5-FU) omsettes via enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPYD), og variant-allel i genet som koder for enzymet kan gi enzym med redusert eller opphevet funksjon som krever tilpasset dosering eller valg av annet legemiddel, se [pharmgkb.org](http://pharmgkb.org). Når det gjelder tiopuriner er disse nevnt under immunsuppressive legemidler (se [CPICpgx.org](http://CPICpgx.org) og [anx.no](http://anx.no)).

## Immunsuppressive midler

*Ciklosporin* måles rutinemessig i fullblod. Det tas to blodprøver før inntak av legemiddel (0-prøve) og ny prøve 2 timer etter inntak. Analysesvarene brukes for å beregne arealet under kurven (AUC), som er dokumentert både hva gjelder effekt og bivirkningsrisiko, se [Avdeling for farmakologi, OUS](#). Vurderingen kompliseres av at ciklosporin bindes både til røde blodlegemer og plasmalipoproteiner i tillegg til at virkningsstedet er intracellulært. Det har vært en rivende utvikling på dette feltet over de senere år, og det er nå tilgjengelig mange nyere immunmodulerende midler ved siden av ciklosporin. Av disse kan nevnes takrolimus, mykofenolat, sirolimus og everolimus. Ciklosporin, takrolimus, sirolimus og everolimus metaboliseres av CYP-enzymmer, se [anx.no](http://anx.no). I tillegg kan nevnes de velbrukte tiopurinene ( azatioprin og merkaptopurin ) der 6-TGN (tioguaninnukleotider) er de viktigste aktive metabolitter. Ved siden av bruk i forbindelse med transplantasjoner brukes tiopurinene også ved autoimmune inflammatoriske tilstander og innen kreftbehandlingen ved leukemier. Azatioprin omdannes først til 6-merkaptopurin som så omdannes av det viktige metaboliserende enzymet tiopurinmetyltransferase (TPMT) til en inaktiv metabolitt. Ved funksjonssvikt i TPMT øker omdannelsen av 6-merkaptopurin til aktive metabolitter, og toksisiteten øker kraftig slik at standard dosering kan føre til livstruende toksisitet. For i størst mulig grad å predikere slike alvorlige reaksjoner og derved unngå dem, bør det gjennomføres farmakogenetisk testing (TPMT-genotyping) før behandling igangsettes. Tre forskjellige variantalleler utgjør 95 % av dysfunksjonell TPMT. Slik genotyping er særlig aktuelt når det planlegges brukt høye doser i kreftbehandling.

Bruk av disse midlene i transplantasjonsvirksomheten følger kompliserte protokoller der ulike midler kombineres på forskjellige måter. Dette er en spesialistoppgave knyttet til Avdeling for farmakologi, Klinikk for laboratoriemedisin (KLM) samt Klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, se [anx.no](http://anx.no). En oppdatert oversikt over hvilke laboratorier som analyserer på de ulike immunsuppressive legemidler finnes på [farmakologiportalen.no](http://farmakologiportalen.no).

## Kardiovaskulære legemidler

Konsentrasjonsbestemmelse av *digitalisglykosider* (digitoksin, digoksin) har vist seg spesielt nyttig for å bekrefte eller avkrefte mistanke om over- eller underdosering og ved spørsmål knyttet til compliance. Digitoksin er nå avregistrert, men anvendes i sjeldne tilfeller etter søknad. Den vanligste indikasjonen for digoksin er atrieflimmer ved samtidig hjertesvikt, men midlet kan også anvendes ved hjertesvikt med sinusrytme. Digoksin er en substans som hovedsakelig elimineres renalt, og endringer i nyrefunksjonen vil derfor i stor grad påvirke plasmakonsentrasjonen. Se [Digitalisglykosider \(L8.11.1\)](#). En oppdatert oversikt over hvilke laboratorier som analyserer de ulike hjerte- og karmidlene finnes på [farmakologiportalen.no](http://farmakologiportalen.no).

*Antiarytmika* (disopyramid, lidokain, flekainid, amiodaron o.a.) har smal terapeutisk bredde og betydelig farmakokinetisk variabilitet mellom individer. Sykdomssymptomer og bivirkninger kan være vanskelig å skille klinisk. Også overdosering av teofyllin kan gi plutselig, livstruende arytmier. Få laboratorier utfører i dag terapikontroll av antiarytmika. En oppdatert oversikt over hvilke laboratorier som analyserer de ulike antiarytmika finnes på [farmakologiportalen.no](http://farmakologiportalen.no).

Ved *hypertensjonsbehandling* er det en stor andel pasienter (30–50 %) som ikke oppnår normalisering av blodtrykk til tross for livsstilsjusteringer og legemiddelbehandling. Forskning tyder på at pasienter med ukontrollert høyt blodtrykk i stor grad lar være å ta sine foreskrevne medisiner, og/eller anvender submaksimale doser av antihypertensiva, og at denne mangelen på compliance eller subdosering faktisk kan ha sammenheng med terapivikten. Serumkonsentrasjonsmålinger av blodtrykksmedisin kan sikre at pasienten tar legemidlet som forskrevet. Serumkonsentrasjonsmålinger av antihypertensiva brukt som rutinekontroll er under utredning. Enkelte laboratorier i Norge måler rutinemessig antihypertensiva i serum i dag, se [farmakologiportalen.no](http://farmakologiportalen.no).

## Opioider

Under behandling med opioider er det viktig å overvåke klinisk effekt og å unngå bivirkninger. Dette gjelder ved bruk av opioider som fentanyl, morfin, hydromorfon, oksykodon, metadon, buprenorfin og petidin og også opioider som har vært oppfattet som svakere i opioideffekt som kodein, tramadol og tapentadol. Bivirkninger ved bruk av opioider er respirasjonshemming, kvalme/oppkast, obstipasjon, økning i QT-tid (gjelder kun noen av opioidene), sedasjon/eufori og utvikling av allergisk reaksjon. Tramadol og tapentadol kan også gi serotonerge symptomer. Opioider anvendes også som rusmidler. Vedvarende bruk av opioider over tid kan gi utvikling av

avhengighet, toleranse med økt dosebehov og abstinensproblemer ved opphør av behandling. Det utføres ikke rutinemessig serumkonsentrasjonsmålinger av alle pasienter som bruker opioider. Men det kan oppstå situasjoner hvor man har mistanke om forgiftning (overdosering) eller forhold som kan gi endret farmakokinetikk og/eller farmakodynamikk, og det kan da være ønskelig å måle serumkonsentrasjonen. For eksempel kan nedsatt nyrefunksjon gi økt serumkonsentrasjon av morfin og morfin-6-glukuronid (aktiv metabolitt) som igjen kan gi uventet sedasjon og respirasjonshemming. Kodein og etylmorfin omsettes via CYP2D6 til morfin. Ved enkelte CYP2D6-genvarianter vil kodein ikke omsettes til morfin, slik at den smertestillende effekten ikke inntreffer som forventet. Økt kopianntall av CYP2D6 fører til at det dannes mer morfin enn forventet. Da får pasienten både en sterk smertestillende effekt og økt risiko for bivirkninger.

Tramadol og oksykodon omsettes av CYP2D6 hhv. i stor grad til O-desmetyltramadol og i mindre grad til oksymorfon. Begge metabolittene har biologisk aktivitet. Ved ulike genvarianter av CYP2D6 kan derfor effekten av legemidlene være endret.

Opioider som fentanyl, metadon og buprenorfin omsettes vesentlig via CYP3A4/5, og konsentrasjonen av legemidlene kan derfor påvirkes av polymorfismer i disse enzymene, se [pharmgkb.org](http://pharmgkb.org).

Opioidene metadon og buprenorfin anvendes i legemiddelassistert rehabilitering i høye doser. Vanlig terapikontroll er urinprøve i følge Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Måling av serumkonsentrasjon av legemidlene anvendes ved mistanke om avvikende farmakokinetikk, f.eks. hos pasienter som anvender svært høye doser og angir abstinenssymptomer, og ved mistanke om legemiddelinteraksjoner.

Det er tilgjengelig legemiddelanalyser i serum for de mest brukte opioidene, se [farmakologiportalen.no](http://farmakologiportalen.no), og det er utarbeidet konsensus for dose/serumkonsentrasjoner.

Farmakogenetisk analyse av CYP2D6, CYP3A4/5 og av  $\mu$ -reseptor kan også være aktuelt, se [pharmgkb.org](http://pharmgkb.org).

## Perorale antikoagulantia

Warfarin justeres ut fra INR-verdi og ikke serumkonsentrasjonsmålinger (se ...).

Det er utarbeidet råd til leger som forskriver perorale antikoagulantia. I disse er det ikke skrevet at det er nødvendig å monitorere de perorale antikoagulantia apiksaban, dabigatran, edoksaban og rivaroksaban rutinemessig. Det finnes likevel en rekke unntak der monitorering vil være nyttig for å gi sikker pasientbehandling. Dette kan være blødning under behandling, akutt kirurgi, alvorlig traume, mistanke om overdosering/intoksikasjon, mistanke om legemiddelinteraksjon og ved mistanke om underdosering. Disse midlene gis i stor grad til eldre pasienter, noe som bør gi et særlig fokus på å trygge behandlingen.

Pasienter med redusert nyre- og leverfunksjon og/eller som anvender legemidler i tillegg til perorale antikoagulantia som er forbundet med økt risiko for blødning (acetylsalisylsyre, klopidogrel, NSAID og SSRI), vil være spesielt utsatt for blødningsbivirkning. Videre må perorale antikoagulantia brukes med forsiktighet sammen med legemidler som hemmer CYP-systemet. Enkelte laboratorier utfører serumkonsentrasjonsmålinger ved kromatografi og andre funksjonelle tester i sitrat-plasma, se [farmakologiportalen.no](http://farmakologiportalen.no).

Platehemmere, som klopidogrel som anvendes etter gjennomgått hjerteinfarkt, er en prodrug som må aktiveres via CYP-enzym, spesielt CYP2C19, for å gi effekt. Det kan derfor være indisert å genotype for defekte CYP2C19-gener i forkant av behandlingen, eller under pågående behandling dersom man ikke oppnår effekt eller ser bivirkninger som blødning.

## Sentralstimulerende legemidler

Bruk av sentralstimulerende legemidler har økt i de senere år. Slike legemidler kan i høye doser gi alvorlige kardiovaskulære og sentralnervøse bivirkninger. Legemidlene anvendes både til barn og voksne. Noen laboratorier utfører serumkonsentrasjonsmålinger av sentralstimulerende legemidler som racemisk amfetamin, deksamfetamin, lisdeksamfetamin, atomoksetin og metylfenidat. Prøve til serumanalyse av sentralstimulerende legemidler tas nær maksimale serumkonsentrasjon etter inntak, dvs. 4–8 timer etter inntak. Nasjonale referanseområder for sentralstimulerende midler finnes på [farmakologiportalen.no](http://farmakologiportalen.no) eller se: Nye anbefalinger ved serumkonsentrasjonsmålinger av sentralstimulerende legemidler, [Tidsskr Nor Legeforen 2019](http://tidsskr.nor.legeforen.no).

## Tolkning av analyser i henhold til terapeutiske konsentrasjonsområder

Et legemidlets terapeutiske område er et erfaringsmessig fastlagt område hvor totalkonsentrasjon av legemiddel gir terapeutisk effekt samtidig som det er lavest mulig forekomst av bivirkninger. Det er varierende dokumentasjon for ulike legemidler. For enkelte legemidler er dokumentasjonen preget av at det er vanskelig å definere gode effektmål, for andre legemidler kan pasientgrunnlaget være svært tynt eller sprikende. Siden det er vanlig at dokumentasjonen er mangelfull, brukes vanligvis begrepet «referanseområde» for doserelaterte farmakokinetiske områder i populasjoner fremfor «terapeutisk område».

Ved TDM måles som oftest totalkonsentrasjon, det vil si fritt pluss proteinbundet legemiddel. Siden legemiddeleffekt er knyttet til fri legemiddelkonsentrasjon, bør man ved avvikende binding i plasma ta hensyn til dette. Noen pasienter kan ha uventet effekt ved lavere (total-) konsentrasjon aktivt legemiddel i plasma enn andre pga. redusert mengde bindingsprotein eller redusert affinitet til bindingsproteinet.

Vurderingen av klinisk effekt må tillegges stor vekt. Erfaring har vist at enkeltpasienter kan ha god terapeutisk effekt uten bivirkninger utenfor det angitte referanseområdet. Det er også sett at enkelte pasienter med spesielle patofysiologiske eller andre disposisjoner kan få toksiske effekter til tross for lav serumkonsentrasjon. Persontilpasset medisinering bør derfor alltid tilstrebes.

Innenfor det terapeutiske området vil det vanligvis være et proposjonalt dose-respons-forhold slik at en høy serumkonsentrasjon gir stor effekt, mens en serumkonsentrasjon i nedre terapiområde gir lav effekt. Konsentrasjoner under terapiområdet kan gi en viss effekt, men vil være tilstrekkelig kun hos et fåtall. Konsentrasjoner over terapiområdet kan likeledes medføre ønsket effekt hos enkelte, men krever ekstra oppmerksomhet mot bivirkninger og toksiske reaksjoner.

Dosejustering basert på ett enkelt analysesvar forutsetter at prøven er tatt på adekvat tidspunkt i forhold til siste enkeltdose. Det bør vurderes om det foreligger konsentrasjonslikevekt («steady state»), eller om konsentrasjonen vil fortsette å stige de nærmeste dager/uker, og om pasienten virkelig har fulgt det foreskrevne doseringsopplegget.

### **Mistanke om dårlig medikamentetterlevelse**

Manglende terapeutisk respons kan skyldes dårlig medikamentetterlevelse. Det er rapportert at hos pasienter med diagnosen schizofreni kan så mange som 10–20 % av inneliggende pasienter og opptil 30–60 % av pasienter i åpne behandlingstilbud ha nedsatt etterlevelse. TDM er et nyttig redskap for å påvise slike problemer. Annen årsak til nedsatt etterlevelse kan være misforståelser mellom lege og pasient. Ordinasjon av flere preparater med samme aktive virkestoff, f.eks. fra forskjellige leger, kan gi feilbruk som kan føre til overdosering som først avdekkes ved legemiddelanalyse.

### **Farmakokinetisk variabilitet**

Responser på standarddosering av et legemiddel kan vise stor inter- og intraindividuell variasjon. Legemiddelanalyser kan brukes til å identifisere slike farmakokinetiske avvik.

Variasjon i farmakokinetikk (endring i absorpsjon, distribusjon, metabolisme og ekskresjon) mellom individer kan særlig skyldes ulik genetisk disposisjon, forskjellig alder og varierende organfunksjon mellom individer. Farmakokinetisk variasjon innenfor samme individ skyldes ofte endring i organfunksjon pga. alder, sykdom eller skade, eller endringer knyttet til enzymer som metaboliserer legemidler (f.eks. enzyminduksjon av CYP1A2 grunnet inntak av tobakk, eller enzymhemming av CYP3A4 grunnet inntak av grapefrukt).

### **Endret organfunksjon**

Sykdommer og skader i lever og nyre kan gi redusert organfunksjon, endret eliminasjon og økt konsentrasjon av legemidler (se kapitlene G3 Legemiddelbruk og -dosering ved nedsatt nyrefunksjon (G3) og G4 Legemiddeldosering ved mage- og tarmsykdom, leversykdom, hjertesykdom og nevrologisk sykdom (G4)). Estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) kan bestemmes ut fra serum-kreatinin, alder og kjønn. For prodrugs, som må aktiveres, kan betydningen av nedsatt leverfunksjon være redusert dannelse av aktiv metabolitt. Legemiddelanalyse vil kunne sannsynliggjøre om unormalt sterk effekt, manglende effekt (terapisvikt) eller bivirkning skyldes endret farmakokinetikk. I enkelte tilfeller vil samtidig analyse av farmakogenetiske analyser komplettere bildet. Basert på et uventet forhold mellom dose og konsentrasjon kan man da korrigere dosen og dermed konsentrasjonen, eller man kan vurdere å skifte til annen behandling.

### **Endret enzymaktivitet (farmakogenetikk)**

Genetisk betinget variasjon mellom individer når det gjelder evnen til å metabolisere eller transportere legemidler er dokumentert for en rekke enzymer og noen transportere. Variasjonen kan skyldes polymorfisme i gener som gir forandret aminosyresekvens i enzymet eller forandret regulering av enzymmengde. De viktigste CYP-ene som deltar i legemiddelmetabolisme er CYP3A4/CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9 og CYP2C19. Individer som er homozygote for defekt enzymvariant (langsomme omsettere) metaboliserer legemidler langsommere enn heterozygote med kun ett variant-allel (defekt variant – intermediære omsettere), mens individer som er homozygote for den intakte variant (raske omsettere) metaboliserer enda raskere. I tillegg kan genetisk betinget økt enzymmengde forekomme pga. genmultiplikasjon (f.eks. flere enn to genkopier av CYP2D6) eller forandring i promotor som gir ultrasnake omsettere (f.eks. CYP2C19\*17/\*17). I den kaukasiske befolkningen har f.eks. 5–10 % av befolkningen CYP2D6-genotype som kan gi langsommere metabolisme av f.eks. noen psykofarmaka og adrenerge betareseptorantagonister enn andre CYP2D6-genotyper. Dette kan innebære økt risiko for toksiske effekter av slike midler. På den annen side vil disse personene ha dårlig effekt av prodrugs som omdannes av CYP2D6 til aktivt virkestoff, f.eks. kodein.

Andre leverenzymer, som CYP2C9 (som bl.a. metaboliserer warfarin) og CYP2C19 (som bl.a. metaboliserer ulike antiepileptika og aktiverer platehemmeren klopidogrel) viser lignende defekter hos noen pasienter, og kan være årsak til endret dosebehov.

Det er ikke uvanlig med forskjeller i dosebehov mellom pasienter. Genetisk betinget variasjon i metabolisme (farmakokinetisk variabilitet) er en viktig årsak til dette. Genotyping av legemiddelmetaboliserende enzymer (f.eks. CYP-enzymmer) kan bidra til å kartlegge årsaken hos den enkelte pasient og kan være et viktig supplement til legemiddelanalyser og tolkningen av slike resultater. Det er nå mulig å foreta genotyping på en rekke legemiddelmetaboliserende enzymer i tillegg til CYP-enzymene, som glukuroniderende enzymer (UGT-enzymmer) og TPMT (se immunsuppresiva [Immunsuppressive midler](#)) flere steder i Norge. "CYP-screening" innebærer vanligvis kjente defekte genotyper av CYP3A5/3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 og CYP2B6. Se kapittel G6 [Interaksjoner \(G6\)](#) for CYP og omsetning av aktuelle legemidler.

Farmakogenetisk analyse kan være aktuelt hvis det er avvikende behandlingsrespons, f.eks. uttalte bivirkninger eller toksisitet ved normal dosering, terapisivikt tross høye doser og uvanlig sammenheng mellom dosering og målte plasmakonsentrasjoner. Hvis en avvikende genotype er identifisert, har dette prediktiv verdi også når det gjelder metabolisme av andre legemidler som omsettes via samme enzym. Det kan være viktig å konsultere laboratoriet for rådgivning når det gjelder indikasjonsstilling og rasjonell bruk av slike analyser.

### Farmakodynamisk variabilitet

Ved samtidig anvendelse av flere legemidler som er rettet mot samme angrepspunkt eller samme fysiologiske system kan det også oppstå farmakodynamiske interaksjoner. Ofte utnytter man dette i klinikken, f.eks. i behandlingen av høyt blodtrykk, smertebehandling, psykofarmakologisk behandling osv. Farmakodynamiske interaksjoner gir i motsetning til farmakokinetiske interaksjoner ingen endring i serumkonsentrasjoner.

Ved vedvarende bruk av legemidler kan det oppstå toleranseutvikling dvs. at det kreves høyere dose/ legemiddelkonsentrasjon for å oppnå samme effekt over tid. Dette kan f.eks. ses ved bruk av benzodiazepiner og opioider. Ved behov kan serumkonsentrasjoner anvendes som kontroll hos legemiddeltolerante pasienter.

Den farmakodynamiske variasjonen kan være stor. Et eksempel som illustrerer dette, er variasjon i dosebehovet for warfarin under antikoagulasjonsbehandling. Dette skyldes bl.a. genetisk betinget variasjon i angrepspunktet, vitamin K-epoksydreduktase kompleks 1 (VKORC1). Enzymet er avgjørende for aktivering av vitamin K og karboksylering av koagulasjonsfaktorer. Det finnes per i dag flere genetiske varianter av VKORC1 som predikerer både lavere og høyere dosebehov av warfarin enn normalt. Den aktive formen av warfarin, (S)-warfarin, omsettes via CYP2C9. Ved warfarinutredning anbefales å genotype både CYP2C9 og VKORC1 da en ugunstig kombinasjon av mutasjoner i genene for disse to proteinene kan gi behov for en betydelig endret dosering av warfarin.

Andre eksempler på farmakodynamisk variabilitet er polymorfisme i gen som koder for reopptak av serotonin i nevroner (serotonintransporter) og polymorfisme i gen som koder for  $\mu$ -opioidreseptor. Antidepressiva som selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) virker ved å hemme reopptak av serotonin i nevroner, og mutasjoner av denne transporteren kan påvirke effekten av disse legemidlene. Polymorfisme i et gen som koder for  $\mu$ -opioidreseptor kan gi endret binding av opioider til reseptor og dermed endret dosebehov. Det finnes også rapporter om polymorfismer i gen som koder for andre reseptorer som f.eks. beta-1-adrenoceptorer og beta-2-adrenoceptorer. Den kliniske betydningen av disse polymorfismene er ikke sikker. Tester for påvisning av polymorfismer i gener som koder for enzymer, transportproteiner og reseptorer blir i økende grad tilgjengelig. Informasjon fra slike tester er et viktig supplement til legemiddelanalyser i arbeidet med å individualisere legemiddelbehandling, se [genetikkportalen.no](#).

### Legemiddelanalyser ved legemiddelinteraksjoner

Å sikre oversikt over pasientens legemiddelbruk er et viktig fokusområde for pasientsikkerhetsarbeid. Oppdaterte legemiddellister for den enkelte pasienten er en forutsetning for å kunne vurdere potensielle interaksjoner mellom legemidler, og er et nødvendig grunnlag for rekvirering av legemiddelanalyser og farmakogenetiske analyser.

Ofte brukes flere legemidler i behandling av en og samme lidelse (psykiske lidelser, hjertesykdom, epilepsi), og mange pasienter får legemidler for flere sykdommer. Enkelte legemidler er særlig gjenstand for farmakokinetiske interaksjoner. Dette kan skyldes at legemidlet påvirker enzymer som er involvert i legemiddelmetabolismen. Enzymhemning eller enzyminduksjon er antagelig de hyppigste årsakene til farmakokinetiske interaksjoner. Enzymhemning gir en raskt innsettende effekt, mens enzyminduksjon skjer gradvis, ofte over uker. Enzyminduksjon (f.eks. etanol, antiepileptika) øker enzymmengden og reduserer dermed legemiddelkonsentrasjonen for aktuelle legemidler. (Se kapittel G6 ...)

Eksogene inntak av naturmidler (kosttilskudd og naturlegemidler), nytelsesmidler og næringsmidler kan influere enzymer som omsetter legemidler i kroppen. Naturmidlene kan inneholde stoffer som omsettes via de samme



enzymene og kan derved interferere ved å indusere eller hemme disse enzymene. Etanol kan også påvirke omsetningen av legemidler som f.eks. paracetamol og warfarin. Grapefruktjuice og granateplejuice er kjent som sterke hemmere av CYP3A4. Siden CYP3A4 er involvert i omsetning av en svært stor andel legemidler, vil samtidig inntak av grapefrukt eller granateple kunne få store konsekvenser. Tobakk induserer CYP1A2.

Interaksjonspotensialet er i begrenset grad undersøkt når nye legemidler markedsføres. Det finnes flere tilgjengelige databaser for å undersøke mulighet for kjente interaksjoner mellom legemidler, se lenker under kilder [Kilder](#). Det finnes noen gode databaser over interaksjoner mellom legemidler og naturmidler, men de beste og mest omfattende av disse krever abonnement. TDM kan avdekke om kombinasjon med andre legemidler medfører farmakokinetiske interaksjoner, og kan være en rettesnor for hvor stor dosejustering som ev. vil være fornuftig.

### Områder med mangelfull dokumentasjon

Erfaringsmessig vil legemidler bli brukt i pasientgrupper hvor farmakologisk dokumentasjon er mangelfull (barn, gravide, ammende, eldre, pasienter med nedsatt organfunksjon). I slike situasjoner kan legemiddelanalyser være spesielt verdifulle og gi en rettesnor for når det er nødvendig med doseendring utenfor anbefalte standarddoser.

### Retningslinjer for prøvetaking

Ved kontinuerlig infusjon stiger legemiddelkonsentrasjonen i blod opp mot en stabil likevektkonsentrasjon («steady state»). Ved gjentatt dosering av tabletter med bestemt dose og doseintervall vil det over tid innstille seg likevekt («steady state»), men det vil være fluktuasjoner omkring en gjennomsnittlig likevektkonsentrasjon slik at konsentrasjonen stiger etter inntak (absorpsjon) og deretter faller frem mot neste inntak (fordeling og eliminasjon). Se [Farmakokinetikk og doseringsprinsipper \(G2\)](#). Spesielt store svingninger i konsentrasjon innenfor doseintervallet blir det hvis virkestoffet frigjøres raskt fra tablett og absorberes raskt, og hvis halveringstiden for fordeling og eliminasjon er kort. Hvis de etablerte terapeutiske konsentrasjonsområdene skal kunne benyttes, må disse svingningene tas hensyn til ved konsentrasjonsmåling. Standardisert tidspunkt for inntak av legemiddel må velges for prøvetaking, f.eks. slik at bunnkonsentrasjon (like før neste dose = medikamentfastende) eller toppkonsentrasjon (oftest 1–6 timer etter inntak, avhengig av legemiddel og formulering) bestemmes.

Vanligvis analyseres legemidler i plasma eller serum i enkeltprøve tatt rett før neste dose (medikamentfastende). For en del legemidler med kort halveringstid og forholdsvis store konsentrasjonsfluktuasjoner (f.eks. gentamicin), kan det være av verdi å bestemme både minimums- og maksimumskonsentrasjon. For teofyllin tilstrebes det å bestemme maksimumskonsentrasjonen. Prøve anbefales derfor 1–3 timer etter dosen ved vanlige tabletter og 4–6 timer etter dosen ved depottabletter. Blodprøver sentrifugeres snarest. Unngå at prøven utsettes for sterkt lys, og vurder avkjøling. Ved forsendelse må plasma eller serum være avpipettert. Kontaminanter i noen typer prøvetakings- og transportutstyr kan umuliggjøre analyse (f.eks. av TCA og disopyramid), eller ha ugunstig virkning på analyseinstrumentet. Ulike analysemetoder kan derfor medføre spesielle krav til prøvetakingsutstyret. Slike opplysninger er oppgitt på rekvisisjonen og på laboratoriets nettside.

## G16.2. Akutte forgiftninger

### Generelt

Ved forgiftninger foreligger ikke alltid opplysninger om hvilke stoffer som kan være inntatt. Oftest er behandlingen symptomatisk, men et analyseresultat kan likevel ha stor betydning for diagnostikk og for hvor mye overvåkingsressurser som skal brukes i en enkelt situasjon. I visse tilfeller kan et analyseresultat være helt avgjørende for selve behandlingen, særlig dersom det finnes en spesifikk antidot.

Ved akutte forgiftninger kan man undersøke urin for å vite hva som er inntatt og blod (plasma/serum) for å vurdere forgiftningsgrad. Ventrikkelaspirat gir sjelden tilleggsmåling utover det man får ved blodanalyse og brukes derfor sjelden.

Ved mistanke om akutt forgiftning kan et farmakologisk analysesvar ha avgjørende betydning i følgende tilfeller:

- 1) Forgiftning med middel som har dokumentert effekt av antidot eller forserte eliminasjonsprosedyrer m.m. (f.eks. barbiturater, jern, litium, paracetamol, metanol, etylenglykol, metformin, opioider, salisylater).
- 2) Forgiftninger hvor spesiell overvåkning er nødvendig av hensyn til hemodynamikk og arytmier (TCA, hjerte/kar-midler), lever- og nyrefunksjon (paracetamol, metformin), respirasjon og abstinenssymptomer (opioider) m.m.
- 3) Intoksikasjoner som skaper differensialdiagnostiske og behandlingsmessige problemer, f.eks. etanol og sløvende legemidler ved hodeskade eller bevissthetstap.
- 4) Intoksikasjoner der analysesvaret kan ha stor betydning for samfunnet, f.eks. ved beslag av drikkevarer som inneholder metanol. Et annet eksempel er mistanke om svært giftige stoffer i en terrorsituasjon.

Det er viktig å være oppmerksom på at bruk av rusmidler og /eller rusgivende legemidler er sterkt assosiert med skader, ulykker og sykdom. I en norsk studie ble det avdekket at ca. 75 % av pasienter innlagt for akutte voldsrelaterte skader var påvirket av alkohol og/eller rusgivende stoff på skadetidspunktet. Dersom det rutinemessig undersøkes for rusmidler for alle akutte skader som kommer inn i et akuttmottak, vil man kunne gjøre behandlingen av den enkelte pasient mer målrettet.

### Tolkning av analysesvar

Ved akutte forgiftninger er det ofte tilstrekkelig med én prøve, men i noen tilfeller er det betryggende med en serie prøver for å sikre at konsentrasjonen er fallende. Sirkulatoriske, respiratoriske, renale, syre-base og gastrointestinale forstyrrelser, kan også gjøre tolkningen vanskeligere. F.eks. kan nedsatt nyrefunksjon føre til høye serumkonsentrasjoner av legemidlet metformin og gi opphav til livstruende metabolsk laktacidose. Dette sees hyppigst der metformin brukes i kombinasjon med legemidler som kan redusere nyrefunksjonen som NSAID, ACE-hemmere eller AT-II-reseptorantagonister. Muligheten for ikke avsluttet absorpsjon (salisylat, midler med antikolinerg effekt som TCA) bør tas med i vurderingen. Blandingsforgiftninger er hyppige, og hvis den kliniske tilstanden er dårligere enn forventet, vurdert ut fra analysesvaret, bør inntak av flere stoffer mistenkes. For enkelte legemidler er det uttalt toleranseutvikling slik at tilvendte brukere har en lavere effekt i forhold til ikke-brukere. En høy konsentrasjon av et rusgivende middel hos en lite affisert pasient kan skyldes toleranse pga. langvarig bruk. Problemet med metningskinetikk er spesielt stort ved forgiftninger, særlig ved kombinasjonsforgiftninger hvor alkohol er inne i bildet. Det er publisert en liste over serumkonsentrasjoner av legemidler i såkalte høye «toksiske» nivåer.

Fall i plasma- eller serumkonsentrasjon under forsert diurese, dialyse eller hemoperfusjon er ikke alltid ensbetydende med klinisk effektiv eliminering av intoksikasjonsagens. Stoffe som har meget stort distribusjonsvolum og hovedsakelig finnes ute i vevene (utenfor plasma), f.eks. TCA, vil ofte få økt konsentrasjon når prosedyren avsluttes, pga. redistribusjon fra vev tilbake til blodbanen. Effekten av avgiftningsbehandling bedømmes best ved beregning av mengde stoff som elimineres per tidsenhet ved avgiftningsprosedyren, sammenlignet med kroppens egen eliminering via urin eller ved metabolisme.

## G16.3. Misbruksproblematikk

### Generelt

Omfanget av rusmiddelanalyser har økt betydelig de siste år. Prøver kan tas i ulike medier som urin, blod/serum/plasma, spytt og hår. Dersom målet er å avdekke inntak av rusmidler, vil urin eller spytt (ev. hår) være egnede medier. Analysesvar fra disse mediene er stort sett veiledende for hvilke(t) stoff som er inntatt, men kan ikke med sikkerhet si hvor mye eller når inntak skjedde. Dersom målet med analysen er å avdekke ruspåvirkning eller grad av forgiftning, må analysen gjøres i et medium som kan avspeile innholdet av rusmidlet i sentralnervesystemet. For slike analyser regnes blod/serumprøve som "gullstandard".

For urin- og enkelte spyttanalyser vil påvisningstiden være lengre enn i blod (størrelsesorden dager-uker), mens det for hår kan være snakk om måneder (forutsatt langt hår). I rutinesammenheng er det i dag vanlig å påvise stoffer i amfetamingruppen (amfetamin, metamfetamin, ecstasy og nyere sentralstimulerende rusmidler), benzodiazepiner (diazepam, oxazepam, klonazepam, nitrazepam m.m.), cannabis/syntetiske cannabinoider, kokain, barbiturater, opioider (morfin, kodein, metadon, buprenorfin og ev andre opioider), LSD, GHB (gammahydroksysmørsyre) og etanol. Disse stoffene blir påvist ved immunologisk/enzymatisk metode og /eller kromatografisk metode, koblet til massespektrometri.

En rus-relatert analyse som har fått en stor anvendelse de siste årene, er den spesifikke alkoholmarkøren *fosfatidyletanol (PEth)*. Ved inntak av etanol dannes PEth i cellemembraner blant annet i røde blodceller og kan måles i fullblod. PEth-konsentrasjonen i fullblod gir på den måten en indikasjon på det totale alkoholinntaket de siste ukene før prøvetaking. Studier viser at det er sammenheng mellom mengde inntatt etanol og PEth-konsentrasjon. Selv om det er vanskelig å korrelere en gitt PEth-verdi til en eksakt inntaksmengde eller inntaksmønster, mener man at det er godt dokumentert at konsentrasjoner høyere enn 0,30 µmol/l vanligvis representerer skadelig alkoholforbruk.

Kartlegging av alkoholforbruk er viktig ved en rekke sykdommer og tilstander som kan være sekundære til overforbruk av alkohol, f.eks. angst, depresjon, kognitiv svikt, pankreatitt, alkoholisk ketoacidose, leversykdom, hypertensjon, kardiomyopati, kreft, nevropati, falltendens og akutte skader. Analyse av PEth kan i tillegg brukes til dokumentasjon og kontroll av totalavhold (eller moderat forbruk av alkohol) i enkelte situasjoner, f.eks. ved tap av førerkort (se Helsedirektoratets veileder til helsekrav for førerkort, [IS-2541](#), [Kapittel 14](#)).

### Inndeling av rusmiddelanalyser

Prosedyrer for rusmiddeltesting fra Helsedirektoratet [IS-2231](#) (2014) beskriver rusmiddeltesting. Hensikten med prosedyren er:

- *å gi råd og veiledning ved rusmiddeltesting i biologisk materiale slik at testing skjer på en faglig forsvarlig måte*
- *å beskrive forskjeller i krav til rusmiddeltester som tas av medisinsk eller sanksjonær årsak*
- *å bidra til likeartet praksis i hele landet*

Analysene kan inndeles etter om de har hjemmel i lovverket eller ikke.

**Medisinske prøver.** Dette er prøver som tas som ledd i diagnostikk (forgiftning, urinkontroll i LAR) og behandling av f.eks. pasienter i LAR og psykisk helsevern for å sikre nødvendig medisinsk behandling. Positivt prøvesvar kan gi konsekvenser for pasienten som permisjonsnekt eller tap av førerkort. Dette kan også være anonymiserte prøver tatt til forskning.

**Sanksjonære prøver.** Dette er prøver hvor et analyseresultat alene kan føre til alvorlige sanksjoner eller tap av tilbud/rettigheter. Dette gjelder bl.a. prøver tatt i kriminalomsorg, yrkeslivssammenheng og prøver der politiet er rekvirent. Prøvetaking, analysering og svarutgivelse, samt oppbevaring av prøven skal følge rettstoksikologiske prinsipper.

Veilederen definerer hvem som kan ta prøver, prøvetaking, transport, analyse, kvalitetskontroll, fortolkning/ svarrapport og lagring av prøver for de to typene av rusmiddelprøver. Både rekvirent og ansatte på laboratoriene må sette seg inn i, og følge, prosedyren.

## Analyse og tolkning

I forbindelse med screeninganalyse på rusmidler i urin bør også urinens utseende og lukt, spesifikke vekt (tetthet), pH og kreatininkonsentrasjon undersøkes for å kontrollere at det ikke er skjedd manipulering med prøven. Ved spesifikk analyse (etter screening) bør kromatografisk metode benyttes.

For både medisinske og sanksjonære prøver gjelder at fortolkning krever inngående kunnskap om rusmiddelkinetikk såvel som medisinsk innsikt og skal utføres av spesialist i klinisk farmakologi. For sanksjonære prøver skal skriftlig svarrapport sendes til rekvirenten eller den han har bemyndiget. Medisinske prøvesvar kan sendes via post eller elektronisk som del av journal. Medisinske prøvesvar skal alltid journalføres.

Dersom rekvirenten ikke forstår betydningen av analysesvaret, anbefales at rekvirenten tar kontakt med det aktuelle laboratoriet. En god dialog mellom rekvirent og laboratorium er viktig for å sikre en god pasientbehandling og en trygg prøvehåndtering.

## Begrensninger og forutsetninger

Rekvirenten må gjøre seg kjent med de begrensninger som gjelder for de to typer prøver, se over. Eventuelle forbehold knyttet til analysene eller brudd på prøvesikringskjeden skal bemerkes i prøvesvaret fra laboratoriet. Behov for spesifikk analyse (med kromatografisk metode) må vurderes av rekvirent i hvert enkelt tilfelle.

## Aktuelle nettressurser

- Norsk portal for medisinsk-genetiske analyser ([Genetikkportalen](#))
- Norsk portal for legemiddel- og rusmiddelanalyser ([Farmakologiportalen](#))
- Internasjonal portal for gener, [www.pharmgkb.org/](http://www.pharmgkb.org/)
- [Internasjonal portal for avendelse av farmakogenetiske genanalyser](#),
- Internasjonal portal for farmakogenetiske haplotyper og alleller, [www.pharmvar.org](http://www.pharmvar.org)

## Fra helsebiblioteket.no: Nasjonale retningslinjer og veiledere

- [Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus. 2013](#)
- [Helsedirektoratet. IS-1957 Nasjonal retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykose/lidelse 2013](#)
- [Helsedirektoratet. IS-2077: Bruk av opioider ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter 2016](#)
- [Helsedirektoratet. IS-1701: Nasjonal retningslinje for legemiddellassert rehabilitering av opioidavhengighet 2010](#)
- [Helsedirektoratet. IS-1948 Nasjonal faglig retningslinje personer med rop-lidelser.pdf](#)
- [Helsedirektoratet. IS-2050: Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apiksaban. 2015 \[cited 10.08.2017\]](#)
- [Helsedirektoratet. IS-2231: Prosedyrer for rusmiddeltesting 2014 \[cited 10.08.2017\]](#)
- [Helsedirektoratets veileder til helsekrav for førerkort, IS-2541, Kapittel 14](#)
- [Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge, 2017, Den norske legeförening, Norsk Revmatologisk Forening](#)

## G16.4. Kilder

### Legemiddelanalyser, rusmiddelanalyser og farmakogenetiske analyser

1. Norsk forening for klinisk farmakologi Dnl. 2017 [cited 2017 09.07.2017] <http://farmakologiportalen.no>
2. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus 2013
3. Sakshaug S, Strøm, H., Berg, C., Blix, H.S., Litleskare, I., Granum, T. Legemiddelforbruket i Norge 2012-2016,rapport mars 2017: Folkehelseinstituttet; 2017
4. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2017.
5. Reimers A, Berg JA, Burns ML, Landmark CJ. Harmonised reference ranges for antiepileptic drugs. *Tidsskrift for den Norske legeforening*. 2017;137(12-13):864-5.
6. Helland A, Berg JA, Gustavsen I, Nordal K, Hilberg T, Aronsen L, et al. Serum concentration measurements of addictive drugs. *Tidsskrift for den Norske legeforening* 2016;136(5):400-2
7. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2012;92(4):414-7
8. Klinisk farmakologi R, Oslo Universitetssykehus. [cited 2017 10.08 <http://anx.no/kontakt-oss>
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013;34(28):2159-219
10. Berra E, Azizi M, Capron A, Hoieggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2016;68(2):297-306
11. Brinker S, Pandey A, Ayers C, Price A, Raheja P, Arbique D, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(8):834-5
12. Edvardsen F, Oien CM, Helland A. Serum concentration monitoring of antihypertensive drugs in treatment resistant hypertension. *Tidsskrift for den Norske legeforening* 2016;136(18):1514-5
13. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1105-21
14. Douxfils J, Gosselin RC. Laboratory Assessment of Direct Oral Anticoagulants. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2017;43(3):277-90
15. Lundgaard H, Dyrkorn R, Stokes CL, Molden E, Spigset O. Safer treatment with serum concentration monitoring of the new anticoagulants? *Tidsskrift for den Norske legeforening* 2016;136(18):1556-60
16. Solhaug V, Molden E. Genetically determined variation in bioactivation of tamoxifen and clopidogrel. *Tidsskrift for den Norske legeforening*. 2016;136(5):434-6
17. Garcia S, Martinez-Cengotitabengoa M, Lopez-Zurbano S, Zorrilla I, Lopez P, Vieta E, et al. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2016;36(4):355-71
18. Foundation NK. [https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator).
19. Danmarks Apotekerforening DADL, Dansk Lægemiddel Information A/S og Institut for Rationel Farmakoterapi. 2017 [cited 09.08.2017]
20. [interaksjoner.azurewebsites.net/](http://interaksjoner.azurewebsites.net/)

21. Bakke E, Bogstrand ST, Normann PT, Ekeberg O, Bachs L. Influence of alcohol and other substances of abuse at the time of injury among patients in a Norwegian emergency department. *BMC emergency medicine*. 2016;16(1):20
22. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Critical care (London, England)*. 2012;16(4):R136
23. Aakerøy R et al. Nye markører for påvisning av alkoholbruk. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016;136(19):1643-7
24. Schjøtt, J. Ultrakort om biologiske legemidler, *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift*, 2017, 24-25.
25. Klaveness, J. Biologiske legemidler og biotilsvarnde legemidler, *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift*, 2008, 22-29.
26. Bergan S og Bolstad, N: Persontilpasset behandling med biologiske legemidler, *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift*, 2018, 40-43.
27. Lundin, KEA og Goll, GL. Biologisk behandling innen gastroenterologi og revmatologi, *Indremedisinen*, 2016, 3, 10-13.
28. Frost, J et al, 2019, Nye anbefalinger ved serumkosentrasjonsmålinger av sentralstimulerende legemidler, *Tidsskr Nor Legeforen* 2019 doi: 10.4045/tidsskr.19.0385
29. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>