

Felles nasjonale referanseområder for antiepileptika

Rapport til styret i Norsk forening for klinisk farmakologi

5. april 2017

Utarbeidet av:

Arne Reimers

Overlege, Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital

Jon Andsnes Berg

Overlege, seksjon for klinisk farmakologi, Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland universitetssjukehus

Margrete Larsen Burns

Overlege, seksjon for farmakologi, Avdeling for farmakologi, Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo universitetssykehus

Cecilie Johannessen Landmark

Spesialrådgiver, seksjon for farmakologi, Avdeling for farmakologi, Spesialsykehuset for epilepsi, avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus

1. Bakgrunn

I 2016 var det ifølge tall fra Folkehelseinstituttet 127 138 brukere av antiepileptika i Norge, tilsvarende 24 brukere per 1 000 innbyggere (1). Totalt ble det skrevet ut 29 962 246 definerte døgndoser (DDD). Forbruket av antiepileptika øker hvert år, og veksten kommer hovedsakelig fra psykiatriske indikasjoner og smertebehandling (2, 3). Bruken av antiepileptika for behandling av epilepsi holder seg stabilt på ca. 7 DDD/1000 innbyggere per døgn (2).

På grunn av ugunstige farmakokinetiske egenskaper, uttalt interaksjonsproblematikk, og smale terapeutiske vinduer har serumkonsentrasjonsmålinger (therapeutic drug monitoring; TDM) av antiepileptika hatt lang tradisjon som hjelpemiddel i behandlingen av epilepsi (4, 5). Referanseområdene for førstegenerasjons antiepileptika (introdusert til og med 1984) er i dag godt etablerte og nokså like over hele verden, med bare få og små forskjeller mellom laboratorier, nasjonalt og internasjonalt. For oversikt, se internasjonale retningslinjer (5).

Siden 1989 har det imidlertid kommet 15 nye antiepileptika på markedet (tabell 1). For noen av de eldste av dem kan referanseområdene ansees som mer eller mindre like godt etablerte som for første generasjonen. For de nyere er bildet annerledes. I motsetning til eldre antiepileptika finnes det lite publisert dokumentasjon, og bare unntaksvis foreligger det kliniske data som kan brukes som grunnlag for å definere referanseområder. Som konsekvens ser man større forskjell både mellom laboratoriene og i vitenskapelige artikler. For noen av de nyeste antiepileptika finnes det ikke en gang preliminnære forslag til referanseområder.

Tabell 1: Tilgjengelige antiepileptika og deres introduksjonsår i Europa

| Første generasjon | | Andre generasjon | |
|-------------------|--------------|------------------|---------------|
| Introdusert | | Introdusert | |
| 1912 | Fenobarbital | 1989 | Okskarbazepin |
| 1938 | Fenytoin | 1990 | Zonisamid |
| 1950 | Acetazolamid | 1991 | Vigabatrin |
| 1952 | Primidon | 1992 | Lamotrigin |
| 1955 | Etosuksimid | 1993 | Felbamat |
| 1960 | Sultiam | 1994 | Gabapentin |
| 1962 | Karbamazepin | 1995 | Topiramamat |

| | | | |
|------|------------|------|----------------|
| 1967 | Valproat | 2000 | Levetiracetam |
| 1973 | Klonazepam | 2004 | Pregabalin |
| 1984 | Klobazam | 2007 | Rufinamid |
| | | 2008 | Stiripentol |
| | | 2009 | Lakosamid |
| | | 2010 | Eslikarbazepin |
| | | 2012 | Perampanel |
| | | 2016 | Brivaracetam |

NB: Tabellen utelater noen antiepileptika som ble trukket fra markedet eller som per dags dato ikke er markedsført i Norge.

Norsk forening for klinisk farmakologi (NFKF) lanserte i februar 2015 farmakologiportalen (www.farmakologiportalen.no) som en felles nasjonal nettportal for farmakologiske og toksikologiske analyser (6). Som en konsekvens av dette er det ønskelig at laboratoriene som er representert i farmakologiportalen bruker de samme referanseområdene.

Felles referanseområder har så langt blitt etablert for benzodiazepiner, z-hypnotika, opioider, og antikoagulantia (7). Resultatene har blitt publisert i Tidsskrift for den Norske legeforening (8, 9). Arbeidsgrupper for sentralstimulerende midler/ADHD-midler, antidepressiva og antipsykotika er under planlegging.

Arbeidsgruppen bak den foreliggende rapporten ble oppnevnt av styret i NFKF i mars 2015.

2. Fremgangsmåte

Arbeidsgruppen ble oppnevnt av styret i NFKF i mars 2015 og bestod av Arne Reimers, Margrete Larsen Burns og Jon Andnes Berg.

Arbeidet ble startet umiddelbart, men ble etterhvert liggende. Arbeidet ble gjenopptatt i januar 2017. Cecilie Johannessen Landmark kom da inn for MLB som hadde gått ut i permisjon.

Arbeidsgruppen konfererte via epost og telefon.

Styret i NFKF ga ingen føringer for arbeidet.

Arbeidet startet med en kartlegging av eksisterende referanseområder, som angitt i farmakologiportalen. Det viste seg at referanseområdene brukt av norske laboratorier var stort sett svært like. Større forskjeller ble funnet for eslikarbazepin og valproat (tabell 2). Totalt tilbys i Norge analyse av 21 antiepileptika, hvorav 5 kun tilbys av SSE. Noen er i skrivende stund under etablering.

Tabell 2. Gjeldende referanseområder for antiepileptika i Norge

| Antiepileptikum | Referanseområde (µmol/L) |
|------------------------|---------------------------------|
| Brivaracetam | -- |
| Eslikarbazepin | 30-100; 50-140; 10-100; 45-140 |
| Etosuksimid | 300-600 |
| Felbamat | 125-250 |
| Fenobarbital | 50-130 |
| Fenytoin | 40-80 |
| Fritt fenytoin | ca. 10 % |
| Gabapentin | 20-120 |
| Karbamazepin | 15-45 |
| Fritt karbamazepin | 24-33 %; 4-12,5 µmol/L |
| Klobazam | 0,1-1 |
| Desmetylklobazam | 1,0-10,0 |
| Klonazepam | 60-220 nanomol/L |

| | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Lakosamid | 10-40 |
| Lamotrigin | 10-50(60) |
| Levetiracetam | 30-240 |
| Okскарbazepin/likarbazepin* | 45(50)-140 |
| Perampanel | -- |
| Pregabalin | 10-30 |
| Rufinamid | -- |
| Stiripentol | -- |
| Sultiam | -- |
| Topiramamat | 15-60 |
| Valproat Fritt valproat | 300(250)-600(700) ca. 10 % |
| Vigabatrin | Ikke hensiktsmessig** |
| Zonisamid | 45-180 |

*Okскарbazepins aktive metabolitt ble opprinnelig kalt monohydroxyderivat (MHD). Dette navnet ble nylig endret til likarbazepin. Likarbazepin foreligger som racemat. S-enantiomeren ansees som den farmakologisk aktive og markedsføres som eget produkt (eslikarbazepin).

**Vigabatrin er en "hit-and-run drug" (irreversibel enzymhemmer) og det er ikke etablert en direkte sammenheng mellom serumkonsentrasjon og effekt.

Referanseområder for antiepileptika er generelt like godt eller dårlig dokumentert som referanseområdene for de fleste andre legemiddelgrupper. For enkelte antiepileptika finnes det studier som har sett på sammenheng mellom dose og klinisk effekt, men det finnes svært få studier som har undersøkt sammenhengen mellom serumkonsentrasjon og effekt. Flere av de hyppigst brukte antiepileptika har imidlertid vært i bruk i over 30 år, og selv om dokumentasjonen er mangelfull, er referanseområdene godt etablert og kjent blant klinikerne. Mange referanseområder for de nye antiepileptika ble definert ved omregning av doser brukt i kliniske studier (omvendt bruk av konsentrasjons-dose-ratio).

Referanseområdene som er gjengitt i tabell 2 ble derfor sammenlignet med offisielle retningslinjer for TDM av antiepileptika, utgitt av terapikommisjonen til fagorganisasjonen International league against epilepsy (ILAE) i 2008 (5). Fordi denne artikkelen inneholder offisielle anbefalinger, brukes den som hovedreferanse. Siden 2008 er det kommet flere nye antiepileptika på markedet. En oppdatert versjon av nevnte artikkel inkluderer disse nye midlene (10). I tillegg ble annen aktuell primær- og sekundærlitteratur brukt (nærmere angitt under punktene 3.2 - 3.24).

Der litteraturen var inkonklusiv og der det var større forskjell mellom etablerte/foreslåtte referanseområder i litteraturen og eksisterende referanseområder i Norge, hentet vi inn informasjon fra TDM-databasene ved St. Olavs Hospital, Haukeland Sykehus, Spesialsykehuset for epilepsi (SSE) i Sandvika, samt fra Epilepsihospitalet Filadelfia i Dianalund, Danmark. Dette inkluderte både publiserte og upubliserte data, samt personlig kommunikasjon.

Det ble også brukt informasjon om referanseområder fra laboratoriene til de store tyske epilepsisentrene Bielefeld-Bethel og Kehl-Kork.

Det ble så foretatt en totalvurdering av all tilgjengelig informasjon, spesielt med henhold til klinisk evidensgrad. Klinisk dokumentasjon på foreslåtte referanseområder ble rangert høyest, mens rene registerdata (retrospektive database-gjennomganger) ble rangert lavere.

3. Resultater

3.1. Generelt

De fleste referanseområder foreslås videreført, eller bare finjustert. Dette innebærer at det ikke blir mange eller store endringer hos de fleste laboratorier. Ved noen få antiepileptika foreslår arbeidsgruppen større endringer. Dette redegjøres det for nedenfor ved de enkelte substanser.

En oversikt over gamle og foreslåtte nye referanseområder gis i tabell 3.

3.1.1 Monoterapi/polyterapi

Som andre legemidler brukes antiepileptika ikke bare i monoterapi, men også i kombinasjon med hverandre eller sammen med andre medisiner. Til tross for at noen legemiddelkombinasjoner kan gi farmakodynamiske interaksjoner (økt/reduert effekt eller bivirkninger uten at serumkonsentrasjonen endres) tas det sjelden hensyn til slik polyterapi ved etablering av referanseområder. Isteden må den behandlende lege selv være klar over denne muligheten.

Farmakokinetiske interaksjoner kan derimot både oppdages og håndteres ved måling av serumkonsentrasjoner og eventuell dosetilpasning, sammen med en klinisk vurdering av den enkelte pasient.

Manglende datagrunnlag gjør at heller ikke denne rapporten kan ta hensyn til mulige konsekvenser av polyterapi. Ved all legemiddelbehandling må derfor klinisk vurdering av pasienten være det ledende elementet i terapistyringen.

3.1.2. Benevning:

Tradisjonelt blir serumkonsentrasjoner for antiepileptika angitt i mikromol per liter ($\mu\text{mol/L}$). Unntaket er klonazepam som angis i nanomol/L (nmol/L). Arbeidsgruppen diskuterte et forslag om endring av benevningen til klonazepam til $\mu\text{mol/L}$ men konkluderte at dette vil ville medføre mye arbeid, ikke bare i laboratoriekodeverket, men også internt hos laboratoriene. Dessuten brukes klonazepam også ved psykiatriske indikasjoner der mange legemidler tradisjonelt måles i nmol/L . Vårt forslag er derfor å videreføre bruken av benevningen nmol/L for klonazepam.

3.2 Brivaracetam

Dette er det nyeste antiepileptikum på markedet. En analysemetode er under utvikling ved SSE, i samarbeid med det danske epilepsihospitalet. Det er ikke blitt foreslått noe referanseområde ennå, og siden analysen ikke er etablert foreligger det heller ikke noen TDM-data som kunne gi en idé om et foreløpig referanseområde. SSE og epilepsihospitalet i Dianalund samarbeider om å etablere et referanseområde.

3.3 Eslikarbazepin

Her fant arbeidsgruppen større forskjeller mellom de norske lab'ene (se tabell 2). Patsalos & Berry (2013) foreslår 12-139 $\mu\text{mol/L}$. Dette er basert på referanseområdet for okskarbazepin. Det finnes imidlertid en norsk studie fra Svendsen et al. (2017) som har sett på serumkonsentrasjoner versus klinisk respons ved ulike sykehus i Norge (11). Resultatene fra denne studien tilsier et referanseområde på 12-100 $\mu\text{mol/L}$. Det finnes ingen lignende studier og derfor er Svendsen et al. for tiden den beste evidensen. Farmakokinetiske betraktninger tilsier også en øvre grense på 100 $\mu\text{mol/L}$: S-likarbazepin, den farmakologisk mest aktive enantiomeren, utgjør ca. 70-80 % av racemisk likarbazepin etter omdanning fra okskarbazepin. Anbefalt referanseområde for likarbazepin er 12-140 μmol , og 70 % av 140 er 98. Vi foreslår derfor 12-100 $\mu\text{mol/L}$ som nytt, felles referanseområde for eslikarbazepin. Ved SSE/Oslo universitetssykehus, Senter for psykofarmakologi ved Diakonhjemmet, og St. Olavs Hospital er dette allerede blitt implementert.

3.4 Etosuksimid

Denne analysen tilbys for tiden kun av Haukeland universitetssjukehus og SSE. Begge bruker samme referanseområde (300-600 $\mu\text{mol/L}$). ILAE (5) angir 40-100 mg/L (283-708 $\mu\text{mol/L}$), på bakgrunn av to kliniske studier som korrelerte serumkonsentrasjoner med klinisk effekt. Dette området brukes også av de to store tyske epilepsisentrene Bethel og Kork (12, 13). Vår anbefaling er derfor å endre referanseområdet i Norge til 280-700 $\mu\text{mol/L}$.

3.5 Felbamat

Felbamat brukes lite fordi legemidlet er assosiert med en høy risiko for benmargsdepresjon og hepatotoksisitet. Analysen tilbys for tiden kun av SSE. Referanseområdet som brukes er 125-250 $\mu\text{mol/L}$, og det samme foreslås av ILAE (5). Bethel bruker en øvre grense på 336 $\mu\text{mol/L}$, mens Kork bruker 85-190 $\mu\text{mol/L}$ (12, 13). Konsentrasjoner over 250 $\mu\text{mol/L}$ er assosiert med bedre terapeutisk effekt, men også med signifikant høyere forekomst av anoreksi og andre alvorlige bivirkninger (14). Siden dagens øvre grense tilsvarer ILAE-anbefalingen, og dessuten ligger midt mellom dem som brukes av de to store tyske epilepsisentrene, foreslår vi å beholde dagens referanseområde.

3.6 Fenobarbital

Alle laboratorier i Norge bruker 50-130 $\mu\text{mol/L}$. ILAE (2008) og Patsalos & Berry (2013) angir 43-172 $\mu\text{mol/L}$ (5, 10). Det fremheves imidlertid av ILAE at sedasjon ofte sees ved konsentrasjoner over 130 $\mu\text{mol/L}$. Data fra lab-databasene på St. Olavs hospital, Haukeland universitetssjukehus og SSE bekrefter at høyere konsentrasjoner enn 130 $\mu\text{mol/L}$ er sjeldent forekommende. På grunn av dette, og på grunn av stadig avtagende bruk, ser vi ingen grunn til å endre gjeldende referanseområde.

3.7. Fenytoin

Referanseområdet på 40-80 $\mu\text{mol/L}$ er godt etablert og brukes i hele verden, inkludert Norge. ILAE så vel som Patsalos & Berry 2013 angir samme område (5, 10). Vi foreslår ingen endringer.

SSE og UNN i Tromsø tilbyr også analyse av fritt (= ikke proteinbundet) fenytoin. Fenytoin er i høy grad proteinbundet, og analyse av fritt fenytoin kan være relevant ved albuminmangel og andre sykdomstilstander. Fenytoin kan også interagere med andre legemidler som er høygradig proteinbundet. Denne analysen gjøres derfor når det foreligger en klinisk situasjon som tilsier at måling av fri konsentrasjon gir nyttig tilleggsinformasjon utover måling av totalkonsentrasjon. Ved vanlige doser/vanlige serumkonsentrasjoner utgjør fritt fenytoin som regel ikke mer enn ca. 10 % av totalt fenytoin.

3.8. Gabapentin

Ved alle laboratorier i Norge gjelder for tiden et referanseområde på 20-120 $\mu\text{mol/L}$, mens ILAE angir 12-117 (5). Bethel bruker 12-120 $\mu\text{mol/L}$, mens Kork bruker 12-60 $\mu\text{mol/L}$ (12, 13). En studie fra SSE fant at 35 % av 189 pasienter hadde serumkonsentrasjoner under 20 $\mu\text{mol/L}$ (15). Det er imidlertid klart at gabapentin stadig og hovedsakelig brukes ved smertetilstander. Samtidig er det ukjent hvilke konsentrasjoner som er relevante ved smertebehandling. Vi foreslår derfor å beholde gjeldende referanseområde inntil videre og presisere at det gjelder for behandling av epilepsi.

3.9. Karbamazepin

Referanseområdet for karbamazepin er veletablert og har vært 15-45 $\mu\text{mol/L}$ i mange år. Terapikommisjonen til ILAE 2008 angir 17-51 $\mu\text{mol/L}$ (5). Data fra labdatabasen ved St. Olavs bekrefter imidlertid at under 6 % av prøvene ligger over 45 $\mu\text{mol/L}$, og dette inkluderer overdoseringer/intoksikasjoner. Vi anbefaler derfor å holde dagens referanseområde uendret.

Fritt karbamazepin analyseres ved UNN i Tromsø ved spesielle indikasjoner som hypoalbuminemi eller graviditet. Normal bindingsgrad angis som 67-76 %. Referanseområdet for den frie fraksjonen er 4,0-12,5 mikromol/L.

3.10 Klobazam

Denne analysen tilbys for tiden kun av SSE, som bruker et godt etablert referanseområde på 0,1-1 $\mu\text{mol/L}$ for modersubstansen og 1,0-10 $\mu\text{mol/L}$ for den aktive metabolitten desmetylklobazam. Dette er identisk med anbefalingene fra ILAE (5). Det viser seg å være svært nyttig å vurdere serumkonsentrasjonen av denne metabolitten fordi den ofte avviker mest og kan brukes til å vurdere farmakokinetiske interaksjoner og farmakogenetisk variasjon av CYP2C19 (16). Vi anbefaler å beholde disse referanseområdene uendret.

3.11. Klonazepam

Gjeldende referanseområde i Norge er 60-220 nmol/L. Dette gjelder epilepsibehandling, er godt etablert og anbefales også av ILAE (5). Det finnes imidlertid dokumentasjon som tilsier et noe lavere område (17, 18). Epilepsihospitalet Filadelfia i Danmark bruker 40-120 nmol/L (*J. Borg Rasmussen, personlig kommunikasjon*), mens Bethel bruker 64-128 nmol/L (12). Serumkonsentrasjonen til klonazepam oppgis i nanomol/L, men klonazepam er av WHO klassifisert som antiepileptikum (ATC-kode N03AE01) og antiepileptika for øvrig angis i $\mu\text{mol/L}$. Klonazepam brukes imidlertid i stor grad for andre indikasjoner enn epilepsi, og legemidler for psykiatriske indikasjoner måles tradisjonelt i nanomol/L. Siden det dessuten først nylig ble foretatt en endring av referanseområdet ved psykiatriske indikasjoner, anbefaler vi å ikke endre dagens benevnning. Vårt forslag er å endre referanseområdet til 40-120 nmol/L og presisere at dette gjelder for behandling av epilepsi.

3.12. Lakosamid

Et referanseområde på 10-40 $\mu\text{mol/L}$ anbefales i Norge. Patsalos & Berry (2013) angir 40-80 $\mu\text{mol/L}$ som referanseområde (10), men dette er basert på ikke-fastende serumkonsentrasjonsmålinger tatt 1-3 timer etter inntak (19, 20). En stor studie fra SSE med 344 pasienter fant imidlertid at nesten alle pasienter som har god klinisk effekt ligger innenfor 10-40 $\mu\text{mol/L}$ (21). Dette støtter konklusjonen av en italiensk studie som også hadde flest pasienter i dette området (22). Arbeidsgruppen anbefaler derfor å bruke 10-40 $\mu\text{mol/L}$.

3.13. Lamotrigin

Referanseområdet som brukes av de fleste laboratorier i Norge er for tiden 10-50 $\mu\text{mol/L}$. ILAE anbefaler 10-60 $\mu\text{mol/L}$, på bakgrunn av flere studier (5). Denne anbefalingen ble opprettholdt av Patsalos & Berry (2013), dog uten nyere dokumentasjon (10). En stor norsk databasestudie med 12 017 serumprøver fant at 40 % av alle prøver lå under 10 $\mu\text{mol/L}$, og 90 % av alle serumkonsentrasjoner lå under 30 $\mu\text{mol/L}$ (23). Dette var en ren databasestudie uten informasjon om klinisk effekt. En studie fra Australia fant at 75 % av alle prøver lå over 27 $\mu\text{mol/L}$ (24). I de store tyske epilepsisentre brukes 12-55 $\mu\text{mol/L}$ (Bethel) og 8-40 $\mu\text{mol/L}$ (Kork), i Danmark gjelder 10-50 $\mu\text{mol/L}$ (12, 13). På bakgrunn av dette anbefaler vi å holde dagens referanseområde uendret.

3.14. Levetiracetam

Gjeldende referanseområde i Norge er 30-240 $\mu\text{mol/L}$. Nedre grense er signifikant lavere enn anbefalt av ILAE som angir 70-270 $\mu\text{mol/L}$. Denne anbefalingen bygger imidlertid på kun én studie. Den lavere norske grensen støttes av data fra labdatabasen ved St. Olavs hospital som viser at 45 % av alle prøver ligger under 70 $\mu\text{mol/L}$ (*upubliserte data*). Derimot ligger 80

% av alle prøver (n = 353) mellom 30 og 150 µmol/L. Tilsvarende ble vist i en studie fra SSE med nesten 300 pasienter i alle aldersgrupper (25). Vi foreslår derfor ingen endring av gjeldende referanseområde inntil et bedre datagrunnlag foreligger.

3.15. Okskarbazepin

Okskarbazepin er farmakologisk aktiv og således ikke et prodrug, men det har en veldig kort halveringstid. Av den grunn gjelder referanseområdet for den aktive metabolitten likarbazepin (tidligere navn: monohydroxyderivat eller MHD). Nå bruker norske laboratorier 45 og 50 µmol/L som nedre grense, og 140 µmol/L som øvre. ILAE anbefaler 12-140 µmol/L (5). Dette tilsvarer våre erfaringer fra TDM-databasene. Vår anbefaling er derfor å redusere nedre grense til 12 µmol/L.

3.16. Perampanel

Perampanel er et av de nyeste antiepileptika og det finnes for tiden ingen analysetilbud i Norge. Analysemetode er imidlertid under etablering ved SSE. Data fra kliniske studier viser at ved gjentatte daglige doser på 4 og 8 mg (som er vanlige doser brukt i klinikken) er gjennomsnittlig C_{max} omtrent 1064 og 2008 nmol/L (26). Etter C_{max} faller serumkonsentrasjonen imidlertid raskt (distribusjonsfase, og stort V_d) og etter 10-12 timer er den omtrent 70 % av C_{max} . Deretter flater konsentrasjons-tids-kurven ut, og den terminale halveringstiden er rundt 100 timer. Dette tilsier at medikamentfastende serumkonsentrasjoner på basis av de ovennevnte tallene ville ligge på omtrent 750 og 1400 nanomol/L.

Epilepsihospitalet Filadelfia i Dianalund bruker et foreløpig område på 250-2850 nanomol/L (*J. Borg Rasmussen, personlig kommunikasjon*). Epilepsisenteret Bethel bruker 143-4350 nanomol/L, også dette området er angitt som preliminært (12). Referanseområdet som brukes i Danmark ligger nærmere de teoretisk avledete tallene, og vi anbefaler derfor å bruke dette området til et bedre datagrunnlag foreligger. Siden alle andre antiepileptika måles med benevningen µmol/L foreslår vi å bruke samme benevning også her. Anbefalt referanseområde blir følgelig 0,25-2,85 µmol/L.

3.17. Pregabalin

Per i dag gjelder et referanseområde på 10-30 µmol/L. Dette området ble i sin tid definert på farmakokinetisk grunnlag, dvs. omregning av doser brukt i kliniske studier. Vi fant ingen anbefalinger for et referanseområde i litteraturen, hverken fra ILAE eller andre. I Dianalund/Danmark brukes 10-35 µmol/L (*J. Borg Rasmussen, personlig kommunikasjon*), og i Bielefeld-Bethel brukes 12,6-31 µmol/L (12). Mange pasienter har konsentrasjoner i dette området, men i en norsk studie (n = 167) hadde 18 % av pasientene høyere konsentrasjoner (15).

Omtrent 95 % av all pregabalin-bruken foregår i smertebehandling der man ikke har tradisjon for TDM og heller doserer etter effekt eller faste skjema (2, 27). Det er heller ikke publisert studier som relaterer serumkonsentrasjon til smertedempende effekt

Det finnes imidlertid et klart potensiale for misbruk av pregabalin (28, 29), noe som gjør det ønskelig å ha et terapeutisk referanseområde. Vår anbefaling er å justere øvre grense til 35 $\mu\text{mol/L}$, slik at referanseområdet blir 10-35 $\mu\text{mol/L}$.

3.18. Rufinamid

Patsalos & Berry (2013) angir at pasienter med Lennox-Gastaut-syndrom har terapeutisk effekt ved konsentrasjoner på 126-168 $\mu\text{mol/L}$, mens man ved andre anfallstyper trolig vil se effekt ved lavere konsentrasjoner. Referanseområder brukt av laboratorier i utlandet varierer. I Danmark gjelder 15-90 $\mu\text{mol/L}$ (*J. Borg Rasmussen, personlig kommunikasjon*), mens Bethel bruker 21-126 (12), og det samme er anbefalt i en oversiktsartikkel som omhandler TDM i psykiatrien (30). Det er kun utført en stor studie som relaterer serumkonsentrasjon til effekt av rufinamid, men det er uklart hvordan vurderingen er gjort, da dette ikke var det primære målet med studien (31). Vår anbefaling er et foreløpig referanseområde på 12-130 $\mu\text{mol/L}$.

3.19. Stiripentol

I Norge finnes det for tiden intet referanseområde for stiripentol. Analysemetoden er under etablering ved SSE. Patsalos & Berry (2013) siterer en studie som fant terapeutisk effekt i området 17-94 $\mu\text{mol/L}$. Dianalund bruker 15-95 $\mu\text{mol/L}$ (*J. Borg Rasmussen, personlig kommunikasjon*), mens Bethel bruker 4-43 $\mu\text{mol/L}$. Vi foreslår 15-95 $\mu\text{mol/L}$ for bruk i Norge.

3.20. Sultiam

Sultiam ble introdusert på 1960-tallet, men er lite brukt i Norge. Det er av den grunn ennå ikke blitt etablert et referanseområde her til lands. Analysemetoden er under etablering ved SSE da man ser en økende bruk hos barn de siste årene. I Tyskland har sultiam blitt brukt siden det kom på markedet. Bethel bruker 7-28 $\mu\text{mol/L}$, mens Kork bruker avhengig av anfallstype 3,5-10,5 $\mu\text{mol/L}$ og 17,5-35 $\mu\text{mol/L}$ (12, 13). Dianalund bruker 5-35 $\mu\text{mol/L}$ (*J. Borg Rasmussen, personlig kommunikasjon*). Vår anbefaling er et referanseområde på 5-35 $\mu\text{mol/L}$, der den nedre grensen legger seg mellom de to tyske sentre og er identisk med den i Dianalund.

3.21. Topiramat

Gjeldende referanseområde i Norge er 15-60 $\mu\text{mol/L}$. Dette samsvarer med ILAE-anbefalingen. Epilepsihospitalet i Dianalund bruker imidlertid et lavere område, 6-30 $\mu\text{mol/L}$, basert på en studie av Christensen et al. (32) og egne TDM-data (*J. Borg Rasmussen, personlig kommunikasjon*). Bethel bruker 6-24 $\mu\text{mol/L}$, også dette basert på egne kliniske

data (12, 33). TDM-rutinedata fra St. Olavs hospital viser at de midterste 80 % av alle serumkonsentrasjoner ligger mellom 7 og 38 $\mu\text{mol/L}$ (*upubliserte data*), og tilsvarende funn er gjort i en studie fra SSE (25). ILAE-retningslinjene nevner at man i den siste tid har gått over til lavere doser av topiramat enn i de aller første studiene (5). En nedre grense på 6 $\mu\text{mol/L}$ virker derfor hensiktsmessig, mens en øvre grense på 30 $\mu\text{mol/L}$ vil ligge mellom øvre grensen fra Bielefeld og 90-persentilen fra St. Olavs. Vår anbefaling er derfor 6-30 $\mu\text{mol/L}$, i samsvar med Dianalund.

3.22. Valproat

I Norge brukes både 250 og 300 $\mu\text{mol/L}$ som nedre grense, og både 600 og 700 $\mu\text{mol/L}$ som øvre. Nærmest alle internasjonale lærebøker og oversiktsartikler angir 50 mg/L tilsvarende 347 $\mu\text{mol/L}$ som nedre grense, og enten 100 mg/L (694 $\mu\text{mol/L}$) eller 125 mg/L (867 $\mu\text{mol/L}$) som øvre. Bethel bruker 600 $\mu\text{mol/L}$ som øvre grense, mens Kork bruker 820 $\mu\text{mol/L}$. Dianalund bruker 700 $\mu\text{mol/L}$ (*J. Borg Rasmussen, personlig kommunikasjon*). Erfaringen fra TDM-virksomheten tilsier at mange pasienter ligger i den nedre delen av gjeldende referanseområder i Norge. Dessuten har valproat lav akutt toksisitet med bare milde og raskt reversible overdoseringssymptomer (tremor og sedasjon). Vi anbefaler derfor et referanseområde på 300-700 $\mu\text{mol/L}$.

SSE og UNN i Tromsø tilbyr også analyse av fritt (= ikke proteinbundet) valproat. Valproat er i høy grad proteinbundet, og analyse av fritt valproat kan være relevant ved albuminmangel og andre sykdomstilstander. Valproat kan også interagere med andre legemidler som er høygradig proteinbundet. Denne analysen gjøres derfor når det foreligger en klinisk situasjon som tilsier at måling av fri konsentrasjon gir nyttig tilleggsinformasjon utover måling av totalkonsentrasjon. Ved vanlige doser/vanlige serumkonsentrasjoner utgjør fritt valproat som regel ikke mer enn ca. 10 % av totalt valproat.

3.23. Vigabatrin

Ved bruk av doser mellom 1000 og 3000 mg/dag ble det funnet serumkonsentrasjoner fra 6 til 279 $\mu\text{mol/L}$ (5). Dette spekteret vitner om en svært stor interindividuell variasjon (variasjonsfaktor for dose: 3; variasjonsfaktor for serumkonsentrasjon: 47). Vigabatrin er en såkalt hit-and-run drug, det vil si at effekten varer lengre enn vigabatrins farmakokinetiske egenskaper skulle tilsi og korrelerer derfor ikke med serumkonsentrasjonen. Dette er fordi den terapeutiske effekten baserer seg på irreversibel hemming av GABA-transaminase.

Den mest alvorlige bivirkningen av vigabatrin, irreversibel innsnevring av synsfeltet, ser ut til å korrelere med den maksimale dosen som ble brukt i behandlingen, men ikke med kumulativ dose (34). Det finnes ingen studie som har undersøkt en mulig korrelasjon mellom serumkonsentrasjon og denne uønskede bivirkningen.

Vigabatrin brukes i dag på svært begrenset indikasjon hos barn med infantile spasmer.

Siden en gitt dose dessuten kan gi vidt forskjellige serumkonsentrasjoner (se over), og siden det ikke finnes noen korrelasjon mellom serumkonsentrasjon og klinisk effekt, virker det ikke hensiktsmessig å angi et referanseområde.

3.24. Zonisamid

Aktuelt gjeldende referanseområde i Norge er 45-180 $\mu\text{mol/L}$; dette er identisk med ILAE-anbefalingen (5) og referanseområdet brukt i Dianalund (*J. Borg Rasmussen, personlig kommunikasjon*). Bethel bruker 24-188 $\mu\text{mol/L}$ mens Kork bruker 70-190 $\mu\text{mol/L}$ (12, 13). Vi foreslår å beholde dagens referanseområde.

Tabell 3. Gjeldende referanseområder i Norge og forslag til nye, felles referanseområder

| Antiepileptikum | Gjeldende [$\mu\text{mol/L}$] | Nytt [$\mu\text{mol/L}$] |
|------------------------|---|--|
| Brivaracetam | -- | -- |
| Eslikarbazepin | 30-100; 50-140; 10-100; 45-140 | <i>12-100</i> |
| Etosuksimid | 300-600 | <i>280-700</i> |
| Felbamat | 125-250 | 125-250 |
| Fenobarbital | 50-130 | 50-130 |
| Fenytoin | 40-80 | 40-80 |
| Fritt fenytoin | $\leq 10\%$ | $\leq 10\%$ |
| Gabapentin | 20-120 | 20-120 |
| Karbamazepin | 15-45 | 15-45 |
| Fritt karbamazepin | 24-33 % (=4-12,5 $\mu\text{mol/L}$) | 24-33 % (=4-12,5 $\mu\text{mol/L}$) |
| Klobazam | 0,1-1 | 0,1-1 |
| Desmetylklobazam | 1-10 | 1-10 |
| Klonazepam | 60-220 nanomol/L | <i>40-120 nanomol/L</i> |
| Lakosamid | 10-40 | 10-40 |
| Lamotrigin | 10-50; 10-60 | 10-50 |

| | | |
|----------------|-----------------|---------------------|
| Levetiracetam | 30-240 | 30-240 |
| Okskarbazepin* | 45-140; 50-140 | 12-140 |
| Perampanel | -- | 0,25-2,85 |
| Pregabalin | 10-30 | 10-35 |
| Rufinamid | 20-130 | 12-130 |
| Stiripentol | -- | 15-95 |
| Sultiam | -- | 5-35 |
| Topiramet | 15-60 | 6-30 |
| Valproat | 250/300-600/700 | 300-700 |
| Fritt valproat | ≤10 % | ≤10 % |
| Vigabatrin | -- | Ikke hensiktsmessig |
| Zonisamid | 45-180 | 45-180 |

*Referanseområdet gjelder den aktive metabolitten likarbazepin.

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

4. Referanser

1. Reseptregisteret: www.reseptregisteret.no (30.03.2017).
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.
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.
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.
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.
6. Karlsen Bjanes T, Mjaset Hjerto E, Lonne L, et al. Pharmacology Portal: An Open Database for Clinical Pharmacologic Laboratory Services. *Clin Ther* 2016; 38: 222-6.
7. Nasjonale referanseområder - prosjektrapporter: http://www.farmakologiportalen.no/nasjonale_referanseomrader/ (30.03.2017).
8. Helland A, Berg JA, Gustavsen I, et al. Serum concentration measurements of addictive drugs. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2016; 136: 400-2.
9. Lundgaard H, Dyrkorn R, Stokes CL, et al. [Safer treatment with serum concentration monitoring of the new anticoagulants?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2016; 136: 1556-60.
10. Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 4-29.
11. 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.
12. Therapeutische Bereiche: http://www.epilepsieforschung.de/fileadmin/_migrated/content_uploads/Therapeutische-Bereiche.pdf (30.03.2017).
13. Steinhoff B, Bast T. Compendium Antiepileptic Drugs. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie; 2017/2018.
14. Harden CL, Trifiletti R, Kutt H. Felbamate levels in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 280-3.
15. Johannessen Landmark C, Beiske G, Baftiu A, et al. Experience from therapeutic drug monitoring and gender aspects of gabapentin and pregabalin in clinical practice. *Seizure* 2015; 28: 88-91.

16. Burns ML, Baftiu A, Opdal MS, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Clobazam and Its Metabolite-Impact of Age and Comedication on Pharmacokinetic Variability. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 350-7.
17. Debruyne D, Pailliet-Loilier M, Lelong-Boulouard V, et al. [Therapeutic drug monitoring of clonazepam]. *Therapie* 2010; 65: 219-24.
18. Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 1228-55.
19. Greenaway C, Ratnaraj N, Sander JW, et al. A high-performance liquid chromatography assay to monitor the new antiepileptic drug lacosamide in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 448-52.
20. Greenaway C, Ratnaraj N, Sander JW, et al. Saliva and serum lacosamide concentrations in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 258-63.
21. 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. Epub ahead of print Mar 27.
22. Contin M, Albani F, Riva R, et al. Lacosamide therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 849-52.
23. Reimers A. Trends and changes in the clinical use of lamotrigine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 132-9.
24. Morris RG, Lee MY, Cleanthous X, et al. Long-term follow-up using a higher target range for lamotrigine monitoring. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 626-32.
25. Johannessen Landmark C, Baftiu A, Tysse I, et al. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 440-5.
26. Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia* 2015; 56: 12-27.
27. Johannessen Landmark C, Larsson PG, Rytter E, et al. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders--a population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res* 2009; 87: 31-9.
28. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegard A, et al. Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2016; 30: 9-25.
29. Westin A, Bramness JG, Chalabianloo F, et al. Pregabalin bør flyttes til reseptgruppe B. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013: 115-6.
30. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195-235.
31. Perucca E, Cloyd J, Critchley D, et al. Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1123-41.
32. Christensen J, Andreasen F, Poulsen JH, et al. Randomized, concentration-controlled trial of topiramate in refractory focal epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 1210-8.

33. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Serum concentrations of topiramate in patients with epilepsy: influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 366-74.
34. Conway M, Cubbidge RP, Hosking SL. Visual field severity indices demonstrate dose-dependent visual loss from vigabatrin therapy. *Epilepsia* 2008; 49: 108-16.