Norsk forening for klinisk farmakologi

DEN NORSKE LEGEFORENING

Legemiddelanalyser i Norge, 2000 - 2018

Prosjektbeskrivelse

Versjon 0.6 (20.mai 2019)

Sammendrag

Legemiddelanalyser (på engelsk: «therapeutic drug monitoring» eller TDM) går ut på å måle legemiddelkonsentrasjoner i blod/serum/plasma for å optimalisere dosen pasienten bruker. Norge er trolig et av de landene i verden der tradisjonen for bruk av TDM står sterkest. Likevel finnes det per dags dato ingen detaljert oversikt over omfanget av denne analysevirksomheten i Norge, noe vi som fagmiljø sterkt har savnet.

Med det aktuelle prosjektet tar Norsk forening for klinisk farmakologi (NFKF) initiativ til en kartlegging av legemiddelanalyser i Norge. En nasjonal oversikt over analysevirksomheten vil sette oss i bedre i stand til å diskutere samarbeid mellom laboratoriene, gjøre overordnede faglige anbefalinger (jfr Den norske legeforenings «gjør kloke valg»-kampanje), identifisere potensielle forskningsområder, og ikke minst vil det utgjøre et løft med tanke på vårt fagmiljøs innsikt i egen aktivitet.

Bakgrunn

Legemiddelanalyser i Norge: hva vet vi om virksomheten?

I Norge har vi relativt lang tradisjon for å bruke legemiddelanalyser som klinisk hjelpemiddel (1). Det er utarbeidet en nasjonal oversikt over hvilke analyser som tilbys ved hvilke laboratorier (Fig 1) (2). Denne oversikten er også gjort tilgjengelig i form av en nettportal som laboratoriene selv oppdaterer (3).

I dag tilbys det i Norge til sammen analyser av over 150 legemidler og legemiddelmetabolitter (omdanningsprodukter). Analysene utføres ved rundt 50 laboratorier (2). Noen laboratorier er spesialisert innen klinisk farmakologi, mens andre laboratorier tilbyr et subsett av de vanligste legemiddelanalysene, slik som litium, digoksin, valproat og paracetamol. En oversikt over disse analysene og laboratoriene per 2012 (2) er vist i Tabell 1 under.

ORIGINALARTIKKEL

Legemiddelanalyser i Norge

BAKGRUNN Ved mange kliniske problemstillinger vil det være nyttig å få utført legemiddelanalyser i pasientprøver. Formålet med denne undersøkelsen er å etablere en oversikt over hvilke legemiddelanalyser norske laboratorier tilbyr.

MATERIALE OG METODE Ved utgangen av 2011 ringte artikkelforfatterne samtlige helseforetak og private sykehus i Norge, og lokaliserte deres laboratorier. Alle klinisk-kjemiske og farmakologiske laboratorier ble kontaktet, og bedt om å oppgi hvilke legemiddelanalyser (inkludert rusmidler og toksiske alkoholer, men unntatt metabolitter) de utførte i blod/serum på det aktuelle tidspunktet. Den innsamlede oversikten ble oppdatert og kvalitetssikret ved ny telefonisk kontakt med laboratoriene i august 2012.

RESULTATER Rundt 80 laboratorier ble kontaktet. I august 2012 utførte 49 av disse legemiddelanalyser i blod/serum. Til sammen tilbød disse laboratoriene 151 ulike analyser. I denne artikkelen gis en oversikt over hvilke analyser som utføres, og hvor.

FORTOLKNING Analyseoversikten som gis her kan enkelt brukes som et redskap i daglig praksis. Brukeren må imidlertid være oppmerksom på at laboratorienes analyserepertoar er i stadig endring. En nettbasert, dynamisk versjon av oversikten er under planlegging.

Andreas Austgulen Westin
andreas.westin@legemidler.no
Ruth-Anne Larsen
Kåtil Arne Espnes
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

Olav Spigset
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital
og
Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

e-fig 1 finnes kun i Tidsskriftets nettutgave.

Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

49 laboratorier i Norge utfører legemiddelanalyser i blod/serum

Totalt 151 analyser tilbys

Sortimentet er mest omfattende for psykofarmaka og antiepileptika

Det tilbys også legemiddelanalyser innenfor en rekke andre terapiområder

Ved mange kliniske problemstillinger vil det være nyttig å få utført legemiddelanalyser i pasientprøver (1). Måling av legemiddelkonsentrasjoner i blod, serum eller plasma (definisjon av prøvematerialer vises i ramme 1) kan avdekke om pasienten har avvikende legemiddeleonsetning eller lav etterlevelse, eller gi en peksepinn på alvorlighetsgrad ved intoksikasjoner. Analysesvaret kan være et hjelpemiddel når man skal optimalisere dosen. Til tross for at vi i Norge har relativt lang tradisjon for å bruke legemiddelanalyser som klinisk hjelpemiddel (2), finnes det ingen landsomfattende oversikt over hvilke legemiddelanalyser de ulike laboratoriene tilbyr. Formålet med denne studien er å etablere en slik oversikt.

Materiale og metode

På regjeringens hjemmeside finnes en liste over samtlige helseforetak i Norge samt private sykehus med driftsavtale (3). Med utgangspunkt i denne listen tok vi i perioden oktober-desember 2011 telefonisk kontakt med samtlige helseforetak og private sykehus i Norge. Fra foretakenes/sykehusenes sentralbord fikk vi informasjon om ved hvilke underordnede institusjoner det var lokalisert laboratorier, og telefonnummer til disse. Samtlige klinisk-kjemiske og farmakologiske laboratorier ble kontaktet. Laboratoriene ble bedt om å oppgi hvilke legemiddelanalyser (inkludert rusmidler og toksiske alkoholer, men unntatt metabolitter) de utførte i blod/serum på det aktuelle tidspunktet. I august 2012, etter at manuskriptet var akseptert for publisering, gjentok vi den samme ringerunden. Fagansvarlig ved hvert laboratorium ble dermed gitt anledning til å kvalitetssikre og eventuelt oppdatere analyserepertoaret, per august 2012.

Kun rutinerepertoar ble registrert, det vil si de analysene som sto oppført på laboratoriets rekvisisjonsskjema, eller i tilsvarende oversikt. Google Maps ble benyttet for å finne laboratorienes geografiske plassering (e-fig 1). Innsamlingen dreide seg kun om analyser i blod/serum; farmakologiske analyser i urin – hvilket i all hovedsak dreier seg om rusmiddeltesting – er holdt utenfor.

Resultater

Totalt ble rundt 80 laboratorier kontaktet, og det ble identifisert til sammen 49 laboratorier som utførte legemiddelanalyser i blod/serum. Alle disse svarte på vår e-post i august 2012, og bekreftet/oppdaterte sitt analyserepertoar. Til sammen tilbød disse laboratoriene 151 ulike analyser. En oversikt over alle laboratoriene – med respektive repertoar av legemiddelanalyser – er vist i tabell 1 og e-figur 1. Ni spesiallaboratorier (fyllte lilla sirkler i e-figur 1 og lilla nummer i tabell 1) hadde et analyserepertoar som gikk utover de vanligste analysene (tab 1). Disse laboratoriene er presentert separat i tabell 2. Tabell 1 og e-figur 1 gir dermed en komplett oversikt over laboratorier i Norge som utfører legemiddelanalyser i blod/serum, mens tabell 2 gir en komplett oversikt over hvilke legemiddelanalyser det rutinemessig er mulig å få utført.

Det «typiske» analysetilbudet

Laboratoriene viste i tabell 1 har et gjennomsnittlig repertoar på 7,4 farmakologiske analyser i blod/serum (spenn 1–17), når de ni spesiallaboratoriene holdes utenom. De analysene som tilbys av flest laboratorier er

2382

Tidsskr Nor Legeforen nr. 21, 2012; 132: 2382 – 7

Figur 1 Artikkel i TDNLF om TDM i Norge (2)

Labnummer	Laboratorier	Litium	Benzodiazepiner	Fenobarbital	Fenytoin	Karbamazepin	Valproat	Paracetamol	Salisylsyre	Digitoksin	Digoksin	Teofylin	Gentamycin	Tobramycin	Vankomycin	Ciklosporin	Metotreksat	Takrolimus
1	Helse Finnmark, klinikk Kirkenes							x				x		x				
2	Helse Finnmark, klinikk Hammerfest							x		x			x					
3	Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
4	Universitetssykehuset Nord-Norge, Harstad												x					
5	Nordlandssykehuset Vesterålen, Stokmarknes	x						x										
6	Nordlandssykehuset Bodø	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
7	Helgelandssykehuset Mo i Rana	x																
8	Helgelandssykehuset Sandnessjøen							x						x				
9	Helgelandssykehuset Mosjøen																	
10	Helse Nord-Trøndelag, Sykehuset Namsos	x						x	x					x				
11	Helse Nord-Trøndelag, Sykehuset Levanger	x				x	x	x	x	x			x	x	x			
12	St. Olavs hospital	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
13	St. Olavs hospital, Orkdal sjukehus							x										
14	Helse Møre og Romsdal, Kristiansund sjukehus							x	x			x						
15	Helse Møre og Romsdal, Molde sjukehus	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
16	Helse Møre og Romsdal, Ålesund sjukehus	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
17	Helse Møre og Romsdal, Volda sjukehus	x						x				x	x					
18	Helse Førde, Førde sentralsjukehus	x			x	x		x	x	x	x	x	x					
19	Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
20	Haraldsplass Diakonale Sykehus							x			x	x	x					
21	Hospitalet Betanien	x								x								
22	Helse Fonna, Haugesund sjukehus	x				x	x	x		x	x	x	x		x			
23	Helse Stavanger, Stavanger universitetssjukehus	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	
24	Sørlandet sykehus Flekkefjord							x		x	x			x				
25	Sørlandet sykehus Kristiansand	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x	x	
26	Sørlandet sykehus Arendal	x				x	x	x	x	x	x	x		x				x
27	Sykehuset Telemark Skien	x		x	x	x		x	x	x	x	x		x				
28	Sykehuset Telemark, Klinikk Notodden							x		x		x		x				
29	Sykehuset i Vestfold Tønsberg	x				x		x	x	x	x	x	x	x	x			
30	Sykehuset Innlandet Tynset							x										
31	Sykehuset Innlandet Lillehammer	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x					
32	Sykehuset Innlandet Gjøvik	x						x	x	x	x	x	x					
33	Sykehuset Innlandet Hamar	x		x	x	x	x	x		x	x	x		x				
34	Sykehuset Innlandet Elverum	x		x	x	x	x	x		x	x	x	x					
35	Sykehuset Innlandet Kongsvinger	x						x			x		x	x				
36	Vestre Viken Ringerike sykehus	x						x		x	x							
37	Vestre Viken Drammen sykehus	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
38	Vestre Viken Bærum sykehus	x						x		x			x		x			
39	OUS, Avdeling for kompleks epilepsi[1]		x	x	x	x	x											
40	OUS, Radiumhospitalet[1]																x	
41	OUS, Rikshospitalet[1]	x			x	x	x				x		x	x	x	x	x	x
42	OUS, Ullevål[1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
43	OUS, Aker[1]																	
44	FHI, Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning[2]	Se omtale i tekst																
45	Diakonhjemmet sykehus, Senter for psykofarmakologi	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x						
46	Lovisenberg Diakonale Sykehus	x						x			x		x					
47	Fürst Medisinsk Laboratorium[3]	x		x	x	x	x			x	x							
48	Akershus universitetssykehus	x			x	x	x	x		x	x	x	x				x	
49	Sykehuset Østfold Fredrikstad	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		

Tabell 1 De vanligste legemiddelanalysene i Norge, og utførende laboratorier pr 2012. Spesiallaboratoriene (merket med røde nummer i første kolonne) utfører flere analyser enn det som vises her (Figur fra referanse 2).

Legemiddelanalyser i Norge: hva vet vi om IKKE om virksomheten?

De nevnte analyseoversiktene er nyttige for rekvirenter som skal sende prøver til utførende laboratorier. Oversikten gir imidlertid ingen informasjon om omfanget av analysevirksomheten i hvert enkelt laboratorium. Dersom man for eksempel i forskningsøyemed planlegger å gjøre en retrospektiv gjennomgang av for eksempel olanzapinanalyser eller litiumanalyser i Norge, kan man finne at analysene utføres ved henholdsvis seks og 35 laboratorier nå, men aktivitetstall og analysetidsrom er ikke mulig å fremskaffe uten å kontakte de enkelte aktørene.

Vi mangler også kunnskap om TDM-virksomheten vår på nasjonalt nivå. Hvor mange legemiddelanalyser utføres i Norge? Hvilke legemidler og legemiddelgrupper analyseres mest? Er det regionale ulikheter? Skjer det endringer over tid? Slike «TDM-epidemiologiske» problemstillinger er viktige å utrede for å gi oss bedre innsikt i vår egen fagutøvelse i et større perspektiv. For å kunne diskutere hvor vi går, må vi først vite hvor vi står. En nasjonal kartlegging vil også gjøre oss i stand til å kunne sammenligne den norske TDM-virksomheten med tilsvarende statistikk fra andre land der tilsvarende epidemiologiske studier er utført, for eksempel Sverige (4) og Kina (5).

Formål

Vi ønsker med dette prosjektet å gjøre en detaljert kartlegging av TDM-analysevirksomhet i Norge, i en periode fra 2000 til og med 2018. Vi vil innhente informasjon fra hvert enkelt laboratorium som utfører legemiddelanalyser, og be om aktivitetstall for alle utførte analyser innenfor det aktuelle tidsrommet. I tillegg vil vi fra Reseptregisteret innhente statistikk på antall legemiddelbrukere per år for de aktuelle legemidlene, hvilket vil gjøre oss i stand til å beregne gjennomsnittlig antall TDM-analyser per legemiddelbruker per år.

Metode

Innhøstingen av analysestatistikk vil gjøres ved utfylling av regneark, slik vi har erfaring med fra tidligere (2). I regnearket settes alle analyser opp som rader, sortert eller legemiddelgruppene, mens årstallene settes opp i kolonnene, som vist i Tabell 2 under. Hvert laboratorium gis sin egen fane i arket for utfylling. Mer detaljert forklaring vedrørende utfylling av arket vil gis i eget dokument som følger regnearkene.

NAVN	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Eslikarbazepin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	46	31	43	65	68	100	107
Felbamat	0	0	0	0	0	11	33	33	35	20	9	2	0	0	0	0	0	0	0
Fenobarbital	27	203	188	170	147	223	262	281	217	167	143	145	136	125	109	100	145	100	111
Fenytoin	40	279	226	220	219	231	211	183	196	201	159	194	185	131	102	110	136	138	110
Gabapentin	0	0	0	0	0	39	110	106	109	115	129	121	90	116	102	87	84	66	89
Karbamazepin	306	1 716	1 635	1 505	1 478	1 339	1 344	1 154	913	903	768	742	684	629	660	486	437	420	380
Karbamazepinepoksid	0	0	0	0	370	1 330	1 204	1 101	911	902	766	734	684	629	659	485	437	420	382
Lamotrigin	88	809	1 359	1 977	2 573	3 150	3 510	4 198	4 235	4 633	4 677	4 770	4 770	4 615	4 521	3 976	4 034	3 717	3 531
Levetiracetam	0	0	0	1	1	95	403	527	708	964	1 191	1 201	1 219	1 203	1 456	1 395	1 565	1 719	1 684
Likarbazepin	0	31	90	113	154	189	322	470	272	284	294	312	311	371	324	325	339	294	302
Pregabalin	0	0	0	0	0	0	0	19	103	117	122	153	147	105	105	111	114	151	97
Topiramat	0	0	0	0	0	44	240	212	233	252	275	208	192	191	195	160	152	128	120
Valproat	256	1 704	1 736	1 963	2 212	2 159	2 334	2 272	2 230	2 478	2 550	2 416	2 391	2 233	2 219	2 000	1 980	1 761	1 871
Zonisamid	0	0	0	0	0	6	42	57	87	111	115	112	134	125	174	235	228	212	195

Tabell 2 Eksempel på utfylling av laboratorienes analysestatistikk, her antiepileptika-analyser ved St Olavs Hospital.

Etiske hensyn

Den innsamlede analysestatistikken gjøres i sin helhet uten bruk av sensitive data. Vi samler kun inn summarisk antall utførte analyser per legemiddel per år, og ønsker ingen informasjon om prøvegiver. Informasjonen fra Reseptregisteret er også anonym og summarisk, i form av antall legemiddelbrukere pr år. Etisk godkjenning for prosjektet vurderes derfor ikke som nødvendig.

Publisering

Prosjektgruppen vil utforme en detaljert sluttrapport over innsamlede data, som vil gjøres tilgjengelig sammen med øvrige kartleggings- og harmoniseringsprosjekt på fagmiljøets egen hjemmeside, Farmakologiportalen (3). Oversikten planlegges også gjort tilgjengelig som en rapport i et internasjonalt tidsskrift (tentativt *Therapeutic Drug Monitoring* eller open-access-tidsskriftet *Scientific Reports*), da denne typen kartlegging også har interesse utenfor landets grenser.

Finansiering og budsjett

Datainnsamlingen gjøres på dugnad i prosjektgruppen, innenfor den enkelte arbeidstid. Det er ikke søkt midler til prosjektet.

Prosjektgruppen

Prosjektgruppen er oppnevnt av NFKF-styret, og sammensatt av representanter fra de største klinisk farmakologiske laboratoriene i Norge. Prosjektgruppen kan endres/utvides ved behov. Den består per 20.05.19 av:

Navn	**Tittel, stilling**	**Arbeidssted**
Andreas A. Westin (leder)	Overlege	Avd. for klin farmakologi, St Olavs Hospital
Guro Emilie Bratt	Bioing, IKT-koordinator	Avd. for klin farmakologi, St Olavs Hospital
Jon Andsnes Berg	Overlege	Seksjon for klin farmakologi, Haukeland
Berit Muan	Cand.farm, avd.leder	Avdeling for farmakologi, OUS
Elisabeth Wiik	Overlege	Avdeling for farmakologi, OUS
Sigrid Narum	Overlege	Senter for psykofarmakologi, Diakonhj.
Linn Årnes	LIS	Klin. farm, Laboratoriemedisin, UNN
Elena Kvan	Overlege	Avd. for laboratoriemedisin, Vestre Viken
Thor Hilberg	Overlege	Fürst medisinske senter
Olav Spigset	Overlege, prof.	Avd. for klin farmakologi, St Olavs Hospital

Referanser

1. Brørs O. Plasmakonsentrasjonsanalyse av legemidler med immunologiske metoder. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2427 – 9.
2. Westin AA, Larsen RA, Espnes K, et al. Legemiddelanalyser i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2012; 123: 2382 – 7.
3. Farmakologiportalen. http://farmakologiportalen.no (20.11.2018).
4. Wallerstedt SM, Lindh JD. Prevalence of therapeutic drug monitoring for antidepressants and antipsychotics in Stockholm, Sweden: A longitudinal analysis. Ther Drug Monit 2015; 37: 461-5.
5. Guo W, Guo GX, Sun C et al. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in China: a nationwide survey. Ther Drug Monit 2013; 35: 816-22.