

# Serumkonsentrasjonsmålinger av vanedannende legemidler

Opioider, benzodiazepiner og z-hypnotika er viktige og mye brukte legemidler, men er forbundet med risiko for feilbruk, misbruk og bivirkninger. Serumkonsentrasjonsmåling kan i noen situasjoner være nyttig for å optimalisere behandlingen og avdekke feilbruk. I denne artikkelen viser vi hvordan slike målinger best kan benyttes, og presenterer nye referanseområder for disse stoffene i serum utarbeidet av Norsk forening for klinisk farmakologi.

Vanedannende legemidler som opioider, benzodiazepiner og z-hypnotika skiller seg fra andre legemidler ved at de fører til toleranseutvikling og kan føre til avhengighet og misbruk. Stoffene har betydelig toksisitet og interaksjonsfare med hverandre og andre sentraldempende stoffer som alkohol. Videre reduserer de kognitive og psykomotoriske ferdigheter og øker ulykkesrisikoen i trafikken. Derfor vil det ofte være et mål at pasientene bruker så lave doser som mulig over kortest mulig tidsrom – og i mange tilfeller kun ved behov. Likevel er det en kjensgjerning at mange bruker vanedannende midler mer eller mindre fast (1–3). Hos en del kan det over tid oppstå toleranseutvikling som medfører doseøkning. Spesielt for pasienter som må bruke sterke opioider over tid, er det derfor vanskelig å definere noen øvre grense for hva som er terapeutisk dosering. Dosebehovet for opioider vil dessuten i stor grad variere ut fra smertetype og -grad.

Bruken av serumkonsentrasjonsmålinger for å styre legemiddelbehandlingen omtales i engelsk terminologi som «therapeutic drug monitoring» (TDM) eller på norsk legemiddelmonitorering. Serumkonsentrasjonsmålinger kan tenkes å være nyttige i ulike kliniske problemstillinger ved bruk

av vanedannende midler, som ved terapi-svikt eller bivirkninger, uventet sterk eller svak effekt ut fra en gitt dosering, eller ved mistanke om overdosering eller forgiftning.

«Mange bruker vane-dannende midler mer eller mindre fast»

Etter vår erfaring er imidlertid kontroll av etterlevelse, altså om pasientene overholder foreskrevet dose, den vanligste grunnen til å rekvirere slike prøver ved bruk av vanedannende medikamenter. For at slike målinger skal ha noe for seg, må den målte serumkonsentrasjonen nødvendigvis relateres til et referanseområde og kunne fortolkes ut fra det.

**Referanseområder for legemidler**  
Begrepet referanseområde innen legemiddelmonitorering er ikke entydig definert. For noen legemidler vil referanseområdet gjenspeile det konsentrasjonsområdet der det oftest er et gunstig forhold mellom

effekt og bivirkninger. Referanseområdet kalles i slike tilfeller et terapeutisk område eller terapiområde. Kjente eksempler er aminoglykosider, metotreksat og digoksin.

I tillegg benyttes serumkonsentrasjonsmålinger for en rekke legemidler hvor det ikke foreligger definerte terapeutiske områder, men hvor man mangler umiddelbare kliniske mål på terapieffekt. Eksempler på dette er mange antidepressiver og antipsykotika, i tillegg til en del nyere antiepileptika. For slike legemidler er referanseområdet definert på farmakokinetisk grunnlag og gjenspeiler det konsentrasjonsområdet som er vanlig å oppnå ved bruk av terapeutiske doser (4). Referanseområdet er da beregnet ut fra et stort antall målinger i en pasientpopulasjon, der nedre og øvre grense for eksempel tilsvarer 10- og 90-persentilen av serumkonsentrasjoner ved bruk av terapeutiske doser.

Selv om det lenge har vært mulig å måle serumkonsentrasjon av opioider, benzodiazepiner og z-hypnotika, har det hittil ikke eksistert godt definerte referanseområder for disse stoffene. Publiserte samlinger av referanseområder samsvarer ofte ikke med hverandre, og det er ofte lite tilgjengelig informasjon om hva referanseområdene bygger på, og hvordan prøvesvar skal tolkes i lys av

**Tabell 1** Nye øvre referansegrenser for opioider. Øvre referansegrense tilsvarer øvre forventede, medikamentfastende konsentrasjoner ved bruk av døgndoser tilsvarende 100 mg perorale morfinekvivalenter (sterke opioider), eller av høyeste døgndose i godkjent preparatomtale (svake opioider). Laveste effektive dose bør tilstrebes

Legemiddel	Øvre referansegrense	Døgndose lagt til grunn for øvre referansegrense
Morfin	120 nmol/l	100 mg
Oksykodon	200 nmol/l	60 mg
Buprenorfin	2,5 nmol/l <sup>1</sup> (Substitusjon: 2–10 nmol/l)	2 mg (Høyere doser ved opioidsubstitusjon)
Fentanyl	10 nmol/l <sup>2</sup>	1,2 mg (50 µg/t)
Ketobemidon	300 nmol/l	100 mg
Petidin	2 800 nmol/l	1000 mg
Kodein	850 nmol/l	240 mg
Tramadol	3 000 nmol/l	400 mg
O-desmetyltramadol (aktiv metabolitt)	400 nmol/l <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> Gjelder ved sublingual administrasjon. Buprenorfin i plasterform er lavdosert og gir sjelden målbare serumkonsentrasjoner med de analysemetoder som er i bruk.

<sup>2</sup> Gjelder ved bruk av depotplaster.

<sup>3</sup> O-desmetyltramadol er en aktiv metabolitt av tramadol, og medierer sannsynligvis hoveddelen av opioideffekten.

**Tabell 2** Nye øvre referansegrenser for benzodiazepiner og z-hypnotika. Øvre referansegrense tilsvarer øvre forventede, medikamentfastende konsentrasjoner ved bruk av høyeste døgndose på indikasjon angst/uro og/eller søvnvansker. Lavest mulig dosering og kortvarig/intermitterende bruk bør tilstrebes

Legemiddel	Øvre referansegrense	Døgndose lagt til grunn for øvre referansegrense
Diazepam (inkl. N-desmetyldiazepam)	3 500 nmol/l <sup>1</sup>	15 mg
Oksazepam	2 500 nmol/l	45 mg
Alprazolam	160 nmol/l	3 mg
Klonazepam	50 nmol/l (Epilepsi: 60–220 nmol/l)	1,5 mg (Høyere doser ved epilepsi)
Nitrazepam	300 nmol/l <sup>2</sup>	5 mg
Flunitrazepam	20 nmol/l <sup>2</sup>	1 mg
Zopiklon	50 nmol/l <sup>2</sup>	7,5 mg (5 mg hos eldre)
Zolpidem	100 nmol/l <sup>2</sup>	10 mg (5 mg hos eldre)

<sup>1</sup> Diazepam omdannes til den aktive metabolitten N-desmetyldiazepam, som medbestemmes. Øvre referansegrense gjelder summen av diazepam og N-desmetyldiazepam.

<sup>2</sup> Øvre referansegrense for z-hypnotika og benzodiazepiner med indikasjon søvnvansker gjelder for prøver tatt minimum 12 timer etter inntak.

dem (4, 5). Som følge av dette har de farmakologiske laboratoriene hatt et ufullstendig utgangspunkt for å tolke serumkonsentrasjonsmålinger og veilede rekvirentene, og ulike laboratorier har operert med ulike grenseverdier for disse stoffene.

### Nye referanseområder

Norsk forening for klinisk farmakologi (NFKF) nedsatte i 2014 en arbeidsgruppe for å utarbeide felles referanseområder for opioider, benzodiazepiner og z-hypnotika. Dette arbeidet ble også aktualisert ved lanseringen av Farmakologiportalen (6), en nasjonal nettportal for farmakologiske og toksikologiske analyser i Norge, og arbeidsgruppen leverte nylig sin konklusjon (tab 1 og tab 2) (7).

Siden terapieffekten i stor grad vil avhenge av pasientens grunntilstand og den individuelle tilvenningsgraden, er det vanskelig å fastsette terapeutiske områder for disse legemidlene. Arbeidsgruppen la i stedet til grunn at øvre referansegrenser skal gjenspeile hva som er øvre forventede konsentrasjoner i prøver tatt medikamentfastende ved bruk av høyeste døgndose ved disse stoffgruppens hovedindikasjoner,

henholdvis smertebehandling for opioider og angst, og uro og søvnvansker for benzodiazepiner og z-hypnotika. Nedre referansegrenser ble ikke ansett som hensiktsmessig siden serumkonsentrasjonen for disse legemidlene oftest bør holdes så lav som mulig. Høyeste døgndose av svake opioider, z-hypnotika og benzodiazepiner ble definert ut fra doseringsanbefalingene i norsk eller svensk preparatomtale. For sterke opioider finnes ingen veldefinert maksimal dosering. Vi har valgt å legge ekvivalenstetiske doser tilsvarende 100 mg morfin peroralt (8) per døgn til grunn for beregning av øvre referansegrenser for sterke opioider, ut fra en betraktning om at de aller fleste som bruker opioider over tid, vil bruke doser som er lavere enn dette (1). Dosene er avrundet til nærmeste praktiske døgndose for markedsførte preparater. Beregningen av øvre referansegrenser ut fra de definerte øvre døgndosene er gjort på bakgrunn av en gjennomgang av publiserte farmakokinetiske studier samt laboratorienes egne prøvedatabaser.

### Anbefalinger for bruk

Med de nye referansegrensene som er etablert, har laboratoriene et bedre grunnlag enn tidligere for å tolke serumkonsentrasjonsmålinger av vanedannende legemidler. Pasienter som holder seg innenfor anbefalt dosering, vil i de aller fleste tilfeller ha medikamentfastende serumkonsentrasjoner lavere enn referansegrensen. Konsentrasjoner over referansegrensen kan tyde på bruk av høyere doser enn anbefalt, gitt at feil prøvetakingstidspunkt er utelukket. Variasjonen fra pasient til pasient er imidlertid stor, og mange faktorer kan påvirke forholdet mellom serumkonsentrasjon og dose. Nedsatt organfunksjon eller aldersrelaterte endringer i farmakokinetikken kan øke serumkonsentrasjonen, mens legemiddelinteraksjoner og genetisk betingede avvik i legemiddel-

metabolismen kan gi både høyere og lavere serumkonsentrasjon enn forventet.

Rekvirenter av serumkonsentrasjonsmålinger bør påse at prøver i så stor grad som mulig tas medikamentfastende, det vil si like før neste dose. Prøver som tas nær toppkonsentrasjon vil være misvisende og kan ikke sammenlignes med referansegrensene. Opplysninger om dosering, tidspunkt for siste inntak og prøvetaking må påføres rekvisisjonen for at laboratoriet skal kunne gi en fortolkning av prøvesvaret, herunder om den målte serumkonsentrasjonen er i samsvar med angitt dosering. Vi anbefaler å kontakte det utførende laboratoriet ved tvil om hvordan serumkonsentrasjonsmålinger skal tolkes, og gjerne i forkant av prøvetakingen dersom det er tvil om hvordan serumkonsentrasjonsmålingen skal gjennomføres.

**Arne Helland**  
arne.helland@stolav.no  
**Jon Andsnes Berg**  
**Ingebjørg Gustavsen**  
**Kristin Nordal**  
**Thor Hilberg**  
**Lena Aronsen**  
**Marianne Arnestad**  
**Sigrid Narum**

Arne Helland (f. 1977) er spesialist i klinisk farmakologi og overlege/seksjonsleder ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

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

### RAMME 1

#### Indikasjoner for serumkonsentrasjonsmåling av vanedannende legemidler

- Kontroll av medikamentetterslevelse
- Terapisvikt ved standard dosering
- Uventede eller uttalte bivirkninger ved standard dosering
- Ruspåvirkning, mistanke om overdosering/intoksikasjon
- Misbruksdiagnostikk (urinprøver oftest mer egnet)

&gt;&gt;&gt;

Ingebjørg Gustavsen (f. 1972) er spesialist i klinisk farmakologi og seksjonsleder/overlege ved Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kristin Nordal (f. 1976) er spesialist i klinisk farmakologi og lege ved Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Thor Hilberg (f. 1957) er spesialist i klinisk farmakologi og overlege ved Først medisinsk laboratorium, Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Lena Aronsen (f. 1971) er spesialist i klinisk farmakologi og jobber som overlege ved Laboratoriemedisin, Avdeling for klinisk farmakologi, Universitetssykehuset Nord-Norge.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Marianne Arnestad (f. 1970) var lege i spesialisering i klinisk farmakologi ved Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet sykehus i forbindelse med utarbeidelse av rapporten

artikkelen bygger på. Hun er nå overlege ved Avdeling for retts toksikologisk fortolkning, Folkehelseinstituttet og medlem av styret i Norsk forening for klinisk farmakologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Sigrid Narum (f. 1969) er spesialist i klinisk farmakologi. Hun er seksjonsoverlege ved Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet sykehus og leder av spesialitetskomiteen i klinisk farmakologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

*Alle forfatterne jobber ved laboratorieavdelinger som driver med analysevirksomhet. Ingen av forfatterne har direkte personlig økonomisk vinning av analysevirksomheten.*

#### Litteratur

1. Nasjonal faglig veileder bruk av opioider – ved langvarige ikke-kreftrelaterede smerter. Oslo: Helsedirektoratet 2015. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/opioider> (10.6.2015).
2. Nasjonal faglig veileder vanedannende legemidler – rekvirering og forsvarlighet. Oslo: Helsedirektoratet 2015. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/vanedannende-legemidler> (28.12.2015).

3. Skurtveit S, Sakshaug S, Hjellvik V et al. Bruk av vanedannende legemidler i Norge 2005–2013. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2014.
4. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195–235.
5. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H et al. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* 2012; 16: R136.
6. Bjånes TK, Westin AA. Nettportal for legemiddelanalyser. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 635–6.
7. Serumkonsentrasjonsmålinger av vanedannende legemidler. Farmakologiportalen. [http://farmakologiportalen.no/nasjonale\\_referanseomrader](http://farmakologiportalen.no/nasjonale_referanseomrader) (3.2.2016).
8. Svendsen K, Borchgrevink P, Fredheim O et al. Choosing the unit of measurement counts: the use of oral morphine equivalents in studies of opioid consumption is a useful addition to defined daily doses. *Palliat Med* 2011; 25: 725–32.

Mottatt 11.1. 2016 og godkjent 8.2. 2016. Redaktør: Ketil Slagstad.



Engelsk oversettelse på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Publisert først på nett.