

KONCENTRATIONSBESTÄMNINGAR AV EPILEPSI-LÄKEMEDEL

(Ulla Lindbom)

Läkemedelsbehandling av epilepsi styrs av det kliniska resultatet och måste individualiseras. Bestämning av läkemedels koncentrationer i serum (eller plasma) kan vara ett hjälpmedel då nivåerna i blod bättre än doser korrelerar till effekt och även risk för biverkningar. För läkemedel mot epilepsi finns dock inte terapeutiska intervall fastställda. De referensintervall (Tabell) som anges i svar speglar sammanställning av laboratoriets insamlade värden, oftast med mindre väldokumenterad koppling till klinisk effekt. Många patienter, till exempel med nydebuterad eller lindrig epilepsi, blir anfallsfria på koncentrationer under intervallet varför den nedre gränsen har ifrågasatts. Enskilda patienter kan behöva doser som ger värden över intervallet och tolerera höga koncentrationer med acceptabla biverkningar. Det är därför viktigt att fastställa individuell optimal nivå vid stabil anfallskontroll utan besvärande biverkningar, **individuell terapeutisk nivå**.

Kliniska situationer vid vilka koncentrationsbestämning kan vara av värde

- **Försämrad anfallskontroll**, till exempel för att utröna bristande följsamhet till ordination.
- Misstanke om **överdoseringssymtom**. Bestämning av fri koncentration kan i vissa situationer vara värdefullt för läkemedel med hög proteinbindningsgrad, exempelvis fenytoin och valproat. Samtidig behandling med andra läkemedel kan innebära konkurrens om bindningsställen och risk för höga fria fraktioner, kliniskt viktigt särskilt vid samtidig behandling med fenytoin och valproat. Albuminbrist och graviditet är andra tillstånd där mätning av fria koncentrationer kan vara av värde.
- Tillstånd som kan påverka **farmakokinetik**, till exempel tillväxt, åldrande, sjukdom i njurar och lever, albuminnivå, genetiska skillnader i metabol kapacitet.
- Förväntad **interaktion** vid insättning av andra läkemedel, särskilt vid tillägg av ett andra läkemedel mot epilepsi där exempelvis kombination av valproat och lamotrigin innebär kliniskt relevant interaktion liksom kombination av lamotrigin och p-piller. Se avsnittet - Rutiner vid behandling av fertila kvinnor samt vid graviditet.

- **Graviditet**, gäller särskilt lamotrigin där täta kontroller är nödvändiga samt sannolikt även oxkarbazepin och levetiracetam. Se avsnittet - Rutiner vid behandling av fertila kvinnor samt vid graviditet.
- Förändrat kliniskt tillstånd hos personer med mental retardation och **multifunktionshinder**.
- Dosändring av **fenytoin, icke-linjär farmakokinetik** medför risk för stora förändringar i koncentration vid små dosjusteringar. Generellt vara frikostig med koncentrationsbestämningar av fenytoin, en gång per år rekommenderas.

Att tänka på vid provtagning

- Värdera om jämviktskoncentration uppnåtts, sker efter cirka 4-5 halveringstider.
- Har patienten tagit läkemedlet regelbundet under adekvat tidsperiod före provtagning?
- Bristande följsamhet till ordination kan innebära falskt för låg koncentrationsnivå och därmed risk för överdoseringssymtom om dosökning baseras på sådant svar.
- Tidpunkter ska anges för provtagning samt senast intagen dos, optimalt för de flesta epilepsiläkemedel är prov före dos.
- Autoinduktion med upp till trefaldig clearanceökning sker för karbamazepin under ett par veckor efter behandlingsstart. Därmed kan det vara rationellt att vänta 3-4 veckor med koncentrationsmätning.

Referenser

1. 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(7):1239-1276.
2. Johannessen SI, Landmark CJ. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2008 Jun;8(6):929-939.
3. Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period: is it useful? *CNS Drugs* 2006;20(10):791-800.

Tabell

Observera att intervallen endast ger mycket ungefärliga gränser för terapeutisk effekt alternativt biverkningsrisk. Det är framför allt jämförelse med patientens individuella optimala nivå fastställd vid anfallskontroll, som kan ge viktig information om orsak vid till exempel försämrad anfallskontroll eller biverkningar.

<u>Läkemedel</u>	<u>Referensintervall $\mu\text{mol/L}$</u>	<u>Dokumentation av referensintervall</u>
Clonazepam	60-220	bristfällig
Etosuximid	350-700	acceptabel
Fenobarbital	40-130	acceptabel
Fenytoin	40-80	väldokumenterad
Gabapentin	70-120	bristfällig
Karbamazepin	20-40	acceptabel
Lamotrigin	5-60	bristfällig
Levetiracetam	35-120	bristfällig
Oxcarbazepin (MHD)	40-160	bristfällig
Pregabalin	?	saknas
Topiramet	15-60	bristfällig
Valproat	350-700	acceptabel
Zonisamid	45-180	bristfällig