

G16 Analyser av farmakologiske substanser og farmakogenetikk

Revidert: 28.05.2024
Ingebjørg Gustavsen, Jean-Paul Bernard

Innhold

| | | | | | |
|-------|--|-----|-------|--------------------------------|-----|
| G16.1 | Kvalitetssikring og analysekvalitet..... | s.1 | G16.6 | Farmakogenetiske analyser..... | s.6 |
| G16.2 | Vurdering av etterlevelse..... | s.2 | G16.7 | Kilder og nettressurser..... | s.7 |
| G16.3 | Terapikontroll..... | s.2 | | | |
| G16.4 | Forgiftninger..... | s.4 | | | |
| G16.5 | Rusmiddelkontroll..... | s.5 | | | |

Generelt

Indikasjoner for å utføre farmakologiske analyser kan deles i fem kategorier:

- 1) *Vurdering av etterlevelse.* Det aller enkleste prinsippet er at farmakologiske analyseresultater kan gi svar på hvorvidt pasienten har tatt et legemiddel eller ikke. Det vanligste prøvemidiet for vurdering av etterlevelse er plasma/serum, men det er også mulig å benytte andre kroppsvæsker. For å kunne gi et sikkert svar på etterlevelse, trenger man å vite noe om når legemidlet skal ha vært inntatt og kjenne forventet utskillelsestid.
- 2) *Terapikontroll i serumprøver,* også kalt TDM fra engelsk *therapeutic drug monitoring* er et verktøy for å sikre at forskrevne legemidler får riktigst mulig konsentrasjon i kroppen. TDM utføres ofte ved langtidsbehandling med legemiddel hvor den terapeutiske effekten vanskelig kan måles direkte, ved stor variabilitet mellom dose og konsentrasjon (særlig for legemidler som har smalt terapeutisk område), organsvikt / aldersrelaterte endringer i organfunksjon, og ved spørsmål om bivirkninger og/eller terapivikt.
- 3) Ved *spørsmål om forgiftning* kan blod (plasma/serum), evt andre prøvemidler analyseres med tanke på det som pasienten kan ha inntatt. Slike analyser er spesielt viktige dersom analysesvaret gir behandlingsmessige konsekvenser for pasienten eller dersom analysesvaret avdekker spesielt farlige stoff som er i omløp.
- 4) *Rusmiddelkontroll.* Pasienter kan av ulike grunner være i behov av oppfølging for inntak av rusmidler og/eller vanedannende legemidler. Urin eller spytt er vanlige medier å analysere ved slike kontrollformål.
- 5) *Farmakogenetiske analyser* kan benyttes ved mistanke om farmakogenetiske avvik og for å understøtte riktig legemiddelbehandling for den enkelte.

G16.1. Kvalitetssikring og analysekvalitet

Generelt

Kvalitetssikring av analysene er avgjørende for at rekvirenter kan få nytte av analysesvarene. Høy kvalitet innebærer ivaretagelse av alle trinn i prosessen fra en prøve blir tatt av en pasient til svaret blir utgitt til rekvirent (prøvesikringskjeden). Enkelte av de preanalytiske trinnene i prosessen avhenger av rekvirent eller prøvetaker, som f.eks. at prøvene er korrekt merket og at riktig prøvetakingsutsyr blir benyttet. Også for enkelte av de postanalytiske trinnene er samspillet mellom rekvirent og laboratorium viktig, f.eks. at analysesvarets betydning er forståelig for rekvirenten. Det største ansvaret for analysekvaliteten ligger selvsagt på laboratoriet.

Det er anbefalt å følge internasjonale standarder for analysekvalitet. Laboratorier bruker intern og ekstern kvalitetskontroll for å kvalitetssikre farmakologiske analysemetoder. Mange laboratorier i Norge er akkrediterte av Norsk akkreditering. Det betyr at de følger en internasjonalt definert standard med et omfattende sett av kvalitetskrav. Også farmakogenetiske analyser er underlagt streng kontroll ved utførelse og kan være akkrediterte.

Kromatografisk analysemetode (væske- eller gasskromatografi), ofte koblet til identifikasjon ved hjelp av massespektrometri, har høy spesifisitet når det gjelder identifikasjon av analytter. Slike analyser er teknisk krevende og utføres i Norge først og fremst på dagtid ukedager. Analyse med immunologisk eller enzymatisk metode brukes også innenfor klinisk farmakologi. Slike analyser er ofte tilgjengelige 24 timer i døgnet på sykehus, men kan innebære visse usikkerheter mht. analysespesifisitet. Farmakogenetiske analyser utføres som oftest ved hjelp av PCR-metodikk.

Analyseresultater fra klinisk farmakologiske laboratorier ledsages ofte av fortolkning slik at rekvirenten kan forstå svaret. F.eks. vil en tallverdi ha liten nytte i seg selv dersom den ikke er ledsaget av et "normalområde". I farmakologi skiller man mellom terapeutisk område og referanseområde. Med terapeutisk område menes et konsentrasjonsområde som er vist å gi en terapeutisk effekt på gruppenivå. Et referanseområde er et område der man forventer at de fleste befinner seg ved bruk av legemiddel i vanlig dosering. For de fleste legemidler i vanlig bruk finnes ikke sikre terapeutiske områder, kun referanseområder.

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. Krav til prøvemedium, analysekvalitet og metoder avhenger av problemstilling og analyttens egenskaper.

I Norge benyttes serum til de fleste legemiddelanalyser fremfor plasma og fullblod, med enkelte unntak. Når et fylt prøveglass uten tilsetningsstoffer blir sentrifugert, er serum den strågule væsken over blodcellene, dvs fullblod minus blodceller og stoffer som koagulerer (fibrinogen). Plasma er tilsvarende fra et prøveglass med antikoagulanter, altså fullblod minus blodceller.

Kvalitetskrav og/eller hvorvidt enkeltanalyser er akkreditert vil fremgå bl.a. fra laboratoriets nettside og brukerhåndbok. Se www.labfag.no og www.farmakologiportalen.no.

G16.2. Vurdering av etterlevelse

Se også

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

Generelt

Manglende etterlevelse er et utbredt fenomen og kan ha betydning for både pasientens behandlingseffekt og morbiditet, så vel som helseøkonomiske konsekvenser. Årsaker til at pasienter ikke tar legemidler som legen forskriver er sammensatt, og kan skyldes alt fra plagsomme bivirkninger til misforståelser eller forglemmelser. Noen ganger kan det være mangelfull kommunikasjon mellom lege og pasient som gjør at legen fortsetter å forskrive et legemiddel selv om pasienten i praksis ikke bruker det.

Farmakologisk analyse (hovedsakelig i form av serumprøve) kan brukes som et verktøy for å vurdere etterlevelse. Aktuelle legemidler for denne indikasjonen er særlig legemidler som gis med forebyggende indikasjon som kan ha plagsomme bivirkninger, som f.eks. antihypertensiva og psykofarmaka.

Analyse og tolkning

Prøvesvaret kan være et godt utgangspunkt for en nyttig samtale med pasienten om legemiddelrelaterte problemer. Dersom pasienten mener å ha inntatt et legemiddel som ikke påvises i prøven, er det viktig å få frem når pasienten skal ha inntatt legemidlet. Hvor lenge et legemiddel vil kunne påvises i en prøve avhenger av både inntaksmåte, legemidlets formulering og utskillestid, og analysemetodens påvisningsgrense. Ved usikkerhet kan det være nyttig for rekvirerende lege å diskutere analysesvaret med en klinisk farmakolog.

Begrensninger og forutsetninger

En forutsetning for å kunne bruke farmakologiske analyser som et verktøy til å vurdere etterlevelse er at det finnes laboratorieanalyse av det aktuelle legemidlet. Det er også en forutsetning at analysemetoden dekker det måleområdet som er forventet utfra pasientens dosering. Dersom analysemetoden er tiltenkt å avdekke forgiftninger (høye konsentrasjoner) og pasienten bruker en lav dosering av legemidlet, vil ikke metodens måleområde nødvendigvis være egnet. Til slutt vil riktig tolkning av svaret avhenge av prøvetaking ved anbefalt tidsintervall etter siste doseinntak.

G16.3. Terapikontroll

Generelt

Responen på forskrevet medikamentell standardbehandling kan variere mellom individer av ulike årsaker. Så langt mulig vurderes terapeutisk respons på legemiddelbehandling direkte ut fra endring i klinisk tilstand og biologiske variabler (f.eks. blodtryksmåling, 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 forventet 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 foreligger 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.

Vanligvis, dersom legemidler inntas regelmessig med uendret dosering over tid, vil det være tilstrekkelig med 1-2 årlige kontroller av konsentrasjonen så sant det ikke skjer endringer i den kliniske tilstanden. Pasienten kan anbefales 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.

Ved kontinuerlig infusjon stiger legemiddelkonsentrasjonen i blod raskt opp mot en stabil likevektskonsentrasjon («steady state») som vil opprettholdes så lenge infusjonen pågår. Ved gjentatt dosering med tabletter vil det også etter hvert innstille seg en likevektskonsentrasjon, men denne vil være svingende siden konsentrasjonen stiger etter inntak (absorpsjon) og deretter faller før neste inntak (distribusjon og eliminasjon). 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) eller toppkonsentrasjon (oftest 1–6 timer etter inntak) bestemmes. Referanseområdet er basert på prøver tatt til anbefalt prøvetakingstidspunkt, oftest bunnkonsentrasjon, men sjekk laboratoriets anbefaling for det enkelte legemiddel.

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. Etter en doseendring skal legemiddelkonsentrasjonen kontrolleres etter at ny likevekt er oppnådd, dvs. først etter $5 \times$ legemidlets halveringstid, se [Farmakokinetikk og doseringsprinsipper \(G2\)](#). TDM er også aktuelt ved start/slutt av andre legemidler / stoffer som kan interagere og ved forandring i organfunksjon, se [Legemiddelbruk og -dosering ved nedsatt nyrefunksjon \(G3\)](#) og ... TDM kan være særlig nyttig for legemidler med metningskinetikk (f.eks. fenytoin).

Analyse og tolkning

Det er ikke nødvendigvis slik at en høy serumkonsentrasjon alltid er ledsaget av en stor effekt, mens en lav serumkonsentrasjon ledsages av liten effekt. Det er heller ikke alltid slik at en kan forutse hva slags serumkonsentrasjon som vil fremkomme fra en gitt dosering.

Ved vurdering av et analysesvar må pasientens kliniske tilstand alltid tillegges vesentlig vekt. Enkelte pasienter kan ha terapeutisk effekt utenfor det angitte referanseområdet. Andre kan oppleve toksiske effekter til tross for «terapeutiske» serumkonsentrasjoner. For enkelte legemidler er det et proporsjonalt forhold mellom konsentrasjon og effekt, mens det for andre legemidler ikke nødvendigvis er slik. Konsentrasjoner over terapiområdet kan likeledes medføre ønsket effekt hos enkelte, men krever ekstra oppmerksomhet mot bivirkninger og toksiske reaksjoner. Individualisert legemiddelbehandling (se også ...) bør derfor alltid tilstrebes.

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

Dosejustering basert på ett enkelt analysesvar forutsetter at prøven er tatt på anbefalt 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.

Begrensninger og forutsetninger

Et legemidlets terapeutiske område er et erfaringsmessig fastlagt konsentrasjonsområde hvor totalkonsentrasjon av aktivt 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 pasientgrunnet være tynt eller sprikende. Referanseområder er basert i aggregerte data og vil representere hva som gjelder på gruppenivå og ikke nødvendigvis for den enkelte pasienten. At et analysesvar er innenfor referanseområdet gir således ingen garanti for ønsket effekt for enkeltpasienter. Tilsvarende vil et analysesvar under eller over referanseområdet ikke være ensbetydende med hhv manglende effekt eller toksisk effekt.

Ved TDM måles som oftest totalkonsentrasjon av legemiddel, det vil si fritt pluss proteinbundet legemiddel. Siden legemiddeleffekt er knyttet til fri legemiddelkonsentrasjon (fri fraksjon), bør man ved avvikende proteinbinding i plasma ta hensyn til dette, se [Farmakokinetikk og doseringsprinsipper \(G2\)](#).

Vanligvis analyseres legemidler i plasma eller serum i enkeltprøve tatt rett før neste dose (medikamentfastende, også kalt bunnkonsentrasjon). Det finnes imidlertid noen unntak fra regelen, bl.a.:

- ?! For noen legemidler med kort halveringstid (f.eks. sentralstimulerende) måles toppkonsentrasjon
- ?! For gentamicin finnes spesifikke anbefalinger om prøvetaking, se www.antibiotika.no: [Temasider for "Aminoglykosider og Gentamicin"](#) og [prosedyre](#).
- ?! For enkelte immunsuppressiva anbefales å måle areal under kurven (AUC)

Ta kontakt med laboratoriet som skal utføre analysen ved tvil om når og hvordan prøven skal tas.

Vær obs på at ulike analysemetoder kan ha spesielle krav til prøvetakingsutstyret og/eller til forsendelse og oppbevaring av prøven. Slike opplysninger er oppgitt på rekvisisjonen og på laboratoriets nettside.

G16.4. Forgiftninger

Se også

Se også kapittel [Forgiftninger \(G12\)](#).

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.

Ved mistanke om akutt forgiftning kan et farmakologisk analysesvar ha særlig 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 (trisykliske antidepressiver (TCA), hjerte/kar-midler), lever- og nyrefunksjon (paracetamol, metformin), syre-base-balansen (metanol, etylenglykol, metformin), respirasjon og abstinenssymptomer (opioider, etanol) m.m.
- 3) Forgiftninger som skaper differensialdiagnostiske og behandlingsmessige problemer, f.eks. etanol og sløvende legemidler ved hodeskade eller bevissthetstap.
- 4) Forgiftninger 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.

Analyse og tolkning

Ved akutte forgiftninger er det ofte tilstrekkelig med én prøve, men i noen tilfeller er det nødvendig 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 acidose til tross for at pasienten ikke nødvendigvis bruker en høy dose.

Ved forgiftningstilfeller bør kliniker vurdere muligheten for om absorpsjon ennå ikke er avsluttet ved ankomst til sykehus (f.eks. paracetamol, salisylat, TCA), slik at man kan forvente ytterligere økning.

Eliminasjon av forgiftningsagens ved hemodialyse påvirkes av legemidlets distribusjonsvolum. Stoffer med stort distribusjonsvolum vil øke i konsentrasjon etter hemodialyse pga redistribusjon fra vev tilbake til blodbanen.

Blandingsforgiftninger er hyppige, og hvis pasientens tilstand er dårligere enn forventet, vurdert ut fra analysesvaret, bør inntak av flere stoffer mistenkes. For enkelte legemidler er det uttalt toleransutvikling slik at tilvendte brukere har en lavere risiko for toksisitet i forhold til ikke-brukere (f.eks. etanol, opioider). En høy konsentrasjon av et vanedannende middel hos en lite affisert pasient kan skyldes toleranse pga. langvarig bruk. Problemet med metningskinetikk er spesielt stort ved forgiftninger, særlig ved kombinasjonsforgiftninger. Dette kan føre til lengre halveringstid og dermed lengre tilstedeværelse av stoffet i kroppen, med høyere konsentrasjoner.

Begrensninger og forutsetninger

En forutsetning for å påvise en forgiftning er at man vet eller har mistanke om hva pasienten kan ha inntatt. Den neste begrensningen kan være knyttet til laboratoriets analyserepertoar. Veldig mange forgiftningsstoffer inngår ikke i vanlige analyserepertoar. Laboratoriets analyserepertoar kan dermed utgjøre en begrensning.

Svartid på mange farmakologiske analyser er lengre enn ett døgn, og det kan da være at analysesvaret først gis ut etter at akuttsituasjon er overstått.

I akutsituasjoner kan det være nyttig å ta kontakt med laboratoriet per telefon for å diskutere analyserepertoar, om laboratoriet kan tilby raske analysesvar evt videresending av prøven til laboratorium med bredere repertoar.

G16.5. Rusmiddelkontroll

Generelt

Rusmiddelkontroll kan utføres i ulike medier som urin, blod (plasma/serum), spytt og hår. Dersom målet er å avdekke inntak eller bruk av rusmidler, vil urin eller spytt (evt. hår) være egnede medier. Analysesvar fra disse mediene er stort sett veiledende for hvilke 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 nivået av rusmidlet i sentralnervesystemet i form av en blodprøve. Påvisningstid i blod vil vanligvis være noen timer, evt opptil 1-2 dager avhengig av hvilket rusmiddel som er inntatt og inntatt mengde.

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 inkludere følgende rusmidler i rusmiddelkontroll: sentralstimulerende (amfetamin, metamfetamin, ecstasy (MDMA) og kokain) og dempende midler (cannabis, etanol, GHB, opioider, benzodiazepiner og -liknende). Analyserepertoaret vil kunne variere noe mellom ulike laboratorier.

En rusrelatert 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 representerer et potensielt skadelig alkoholforbruk i ukene forut for prøvetaking.

Rusmiddeltesting kan inndeles i medisinsk og sanksjonær testing, se prosedyre for rusmiddeltesting fra Helsedirektoratet [IS-2231](#) (2014) for utfyllende beskrivelse.

Medisinske prøver. Dette er prøver som tas som ledd i diagnostikk (forgiftning, urinkontroll i legemiddelassistert rehabilitering (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, analyse og svarutgivelse, samt oppbevaring av prøven skal følge rettsstoksikologiske prinsipper.

Analyse og tolkning

Prøvesvaret på en rusmiddelkontroll kan være et godt utgangspunkt for en nyttig samtale med pasienten om bruk av rusmidler. Hvor lenge et rusmiddel vil kunne påvises i en prøve avhenger av både inntaksmåte, rusmidlets formulering, den individuelle utskillelsetiden og analysemetodens påvisningsgrense. Ved usikkerhet kan det være nyttig for rekvirerende lege å diskutere analysesvaret med en klinisk farmakolog.

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. Analysesvar på PEth kan gi nyttig informasjon om pasientens bruk av alkohol de siste ukene før innleggelsen. Analyse av PEth kan i tillegg være et nyttig hjelpemiddel til dokumentasjon og kontroll av totalavhold (eller moderat forbruk av alkohol) i enkelte situasjoner, f.eks. ved tap av førerkort. Det er viktig å presisere at et enkelt PEth-svar i seg selv aldri skal være et grunnlag for en alvorlig sanksjon mot pasienten.

Begrensninger og forutsetninger

Rekvirenten må gjøre seg kjent med lovgiving og de begrensninger som gjelder for medisinske og sanksjonære rusmiddelprøver. [Helsedirektoratets veileder](#) definerer hvem som kan ta prøver, prøvetaking, transport, betaling, analyse, kvalitetskontroll, fortolkning/svarrapport og lagring av prøver for de to typene av rusmiddelprøver. Et analysesvar på PEth er regnet som medisinsk og ikke sanksjonært, se ovenfor.

Eventuelle forbehold knyttet til analysene eller brudd på prøvesikringskjeden vil bemerkes i prøvesvaret fra laboratoriet. For urinprøver vil laboratoriet analysere verdien av kreatinin. Kreatininverdien sier noe om prøvens fortynningsgrad. Jo lavere kreatinin, desto tynnere er urinprøven, og desto lavere sannsynlighet for å påvise stoff i prøven. Et råd for å hindre lav kreatinin, er å utføre rusmiddeltesting på kort varsel og med væskerestriksjon, f.eks. ved at pasienten samme morgen får beskjed om rusmiddeltesting og at vedkommende må unngå å innta drikke de siste 4 timene før prøvetaking.

Rusmiddeltesting i urin bør som hovedregel foregå overvåket, slik at risiko for manipulasjon av prøven reduseres. Prøvetaker bør sørge for å kontrollere urinens temperatur, utseende og lukt, gjerne også pH.

For å avdekke jevnlig bruk, vil det for de fleste rusmidler være tilstrekkelig med urinprøvekontroll (eller spyttprøve) ca to ganger ukentlig. Rusmidler med kort halveringstid vil være vanskeligere å avdekke enn rusmidler med lang halveringstid.

G16.6. Farmakogenetiske analyser

Se også

Se også kapittel ...

Generelt

Genetisk betinget farmakokinetisk og farmakodynamisk variasjon mellom individer er dokumentert for en rekke enzymer, transportproteiner og reseptorer. Farmakogenetisk analyse kan være aktuelt hvis det er avvikende behandlingsrespons, f.eks. uttalte bivirkninger eller toksisitet ved normal dosering, terapivikt tross høye doser og uvanlig sammenheng mellom dosering og målte konsentrasjoner. Hvis en avvikende genotype er identifisert, kan dette ha prediktiv verdi også når det gjelder metabolisme/effekt av andre legemidler som omsettes via samme enzym.

De viktigste CYP-ene som deltar i legemiddelmetabolisme er CYP3A4/CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9 og CYP2C19. Polymorfismer som gir både manglende, redusert og økt enzymaktivitet finnes for flere av disse CYP-enzymene. Individer som er homozygote for defekt enzymvariant (manglende enzymaktivitet) metaboliserer legemidler langsommere enn heterozygote med kun ett defekt variant-allel (reduert enzymaktivitet), mens individer som er homozygote for den normale varianten (normal enzymaktivitet) metaboliserer raskere. I tillegg kan genetisk betinget økt enzymmengde forekomme pga. genmultiplikasjon (f.eks. flere enn to genkopier av CYP2D6) eller forandring i promoter som gir ultrarask metabolisme (økt enzymaktivitet), f.eks. CYP2C19*17/*17.

Polymorfismer i CYP2D6 kan bl.a. ha betydning for metabolisme av flere psykofarmaka og adrenerge betareseptorantagonister, samt aktivering av prodrugs som kodein. Polymorfismer i CYP2C9 påvirker metabolisme og dosebehov av bl.a. warfarin (se under). Polymorfismer i CYP2C19 kan påvirke metabolismen av flere antidepressiva og aktivering av platehemmeren klopido-rel.

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 og motsatt effekt for prodrugs (se kapittel [Interaksjoner \(G6\)](#)).

Farmakodynamisk variasjon kan også 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 warfarinbehandling kan genotyping av både CYP2C9 og VKORC1 anbefales da en ugunstig kombinasjon av polymorfismer i genene for disse to proteinene kan gi behov for en betydelig endret dosering av warfarin.

Analyse og tolkning

Farmakogenetiske analyser kan enten utføres før legemiddelbehandlingen starter eller underveis ved mistanke om f.eks. terapivikt eller bivirkninger.

Genotyping av legemiddelmetaboliserende enzymer (f.eks. CYP-enzym) kan bidra til å kartlegge farmakokinetisk variabilitet hos den enkelte pasienten og kan være et viktig supplement til legemiddelanalyser og tolkningen av slike resultater. "CYP-screening" innebærer vanligvis analyse av kjente defekte genotyper av CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9, samt CYP3A5/3A4, CYP1A2, CYP2B6. Det er nå mulig å foreta genotyping på en rekke legemiddelmetaboliserende enzymer i tillegg til CYP-enzymene, som glukuroniderende enzymer (UGT-enzym) og TPMT (tiopurintransferase, se L18.1.1 Azatioprin) flere steder i Norge. Se kapittel [Interaksjoner \(G6\)](#).

Tester for påvisning av polymorfismer i gener som koder for enzymer, transportproteiner og reseptorer som har betydning for farmakodynamisk variabilitet blir i økende grad tilgjengelig. Ved warfarinutredning anbefales å genotype VKORC1 (se over). Andre eksempler er polymorfisme i gen som koder for reopptak av serotonin i nevroner (serotonintransporter) og polymorfisme i gen som koder for μ -opioidreseptor. 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. Informasjon fra slike tester kan være et viktig supplement til legemiddelanalyser i arbeidet med å individualisere legemiddelbehandling.

Begrensninger og forutsetninger

Repertoar over tilgjengelige analyser og allelvarianter kan variere mellom laboratorier. Påviste polymorfismer kan gi en indikasjon om økt risiko for bivirkninger og/eller endret klinisk effekt. Effekt vil imidlertid kunne variere fra pasient til pasient. For noen polymorfismer, er den kliniske betydningen ikke fastslått. Det kan være nyttig å se og vurdere farmakogenetikksvaret i lys av serumkonsentrasjonsmålinger av det aktuelle legemidlet (TDM).

G16.7. Kilder og nettressurser

Kilder og nettressurser

Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP) og Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS). [Prosedyre: Aminoglykosider \(gentamicin/tobramycin\) til voksne \(>18 år\)](#). www.antibiotika.no. Oppdatert Nov 2023.

[Helsedirektoratet. IS-2231: Prosedyrer for rusmiddeltesting. 2014](#)

Helse Sør-Øst og Helse Møre og Romsdal. Portal for metodebøker. [cited 03.05.2024]. www.labfag.no

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*. 2018;51(1-02):9-62. doi: 10.1055/s-0043-116492

Norsk forening for klinisk farmakologi, Den norske legeförening. 2024. [cited 03.05.2024] <http://farmakologiportalen.no>

Oslo Universitetssykehus. Avdeling for farmakologi. CYPinfo Fortolkningsverktøy for farmakogenetiske analyser. [cited 03.05.2024]. www.cypinfo.no

Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, Klein TE. [An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine](#). *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;110(3):563-572 <https://doi.org/10.1002/cpt.2350>