

# Farmakologiska laboratoriet Huddinge

Erik Eliasson, docent, överläkare, medicinskt ansvarig

200-250 individuella läkemedelsanalyser dagligen

Sortiment drygt 100 olika läkemedel

Plasma/blodkoncentration som vägledning för dosering

Farmakogenetiska analyser inför behandling eller vid problem

# Terapikontroll genom koncentrationsmätning

## Kriterier för att ett specifikt läkemedel ska komma ifråga

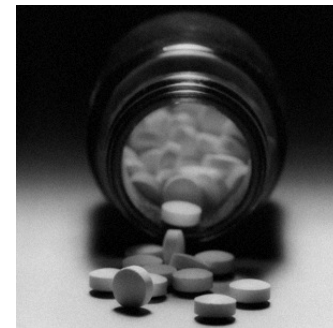
- Samband mellan exponeringsnivå och klinisk effekt
- Individuell exponering kan inte förutsägas från dos
- Det terapeutiska intervallet är snävt
- Den systemiska koncentrationen korrelerar med koncentrationen i målorganet
- Valfungerande analysmetod



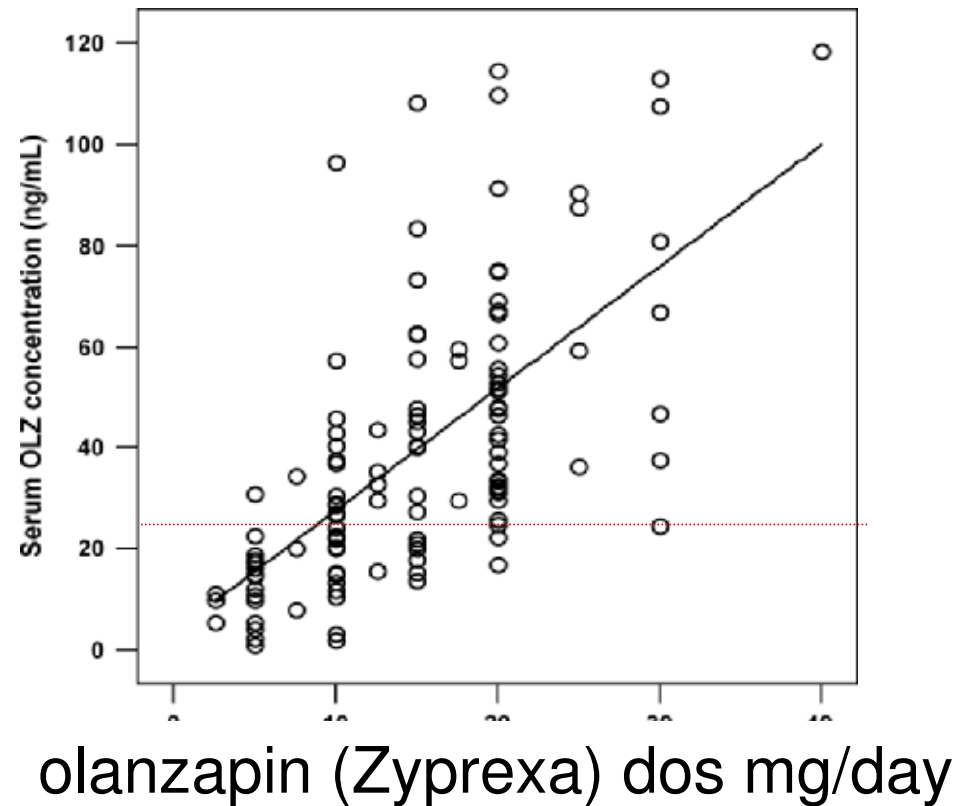
# Terapikontroll genom koncentrationsmätning

## Kriterier för att ett specifikt läkemedel ska komma ifråga

- Samband mellan exponeringsnivå och klinisk effekt
- Individuell exponering kan inte förutsägas från dos
- Det terapeutiska intervallet är snävt
- Den systemiska koncentrationen korrelerar med koncentrationen i målorganet
- Valfungerande analysmetod



# Skillnader i läkemedelsexponering mellan olika patienter förklaras ofta av skillnader i elimineringskapacitet



Theisen et al., Ther Drug Monit, 2008

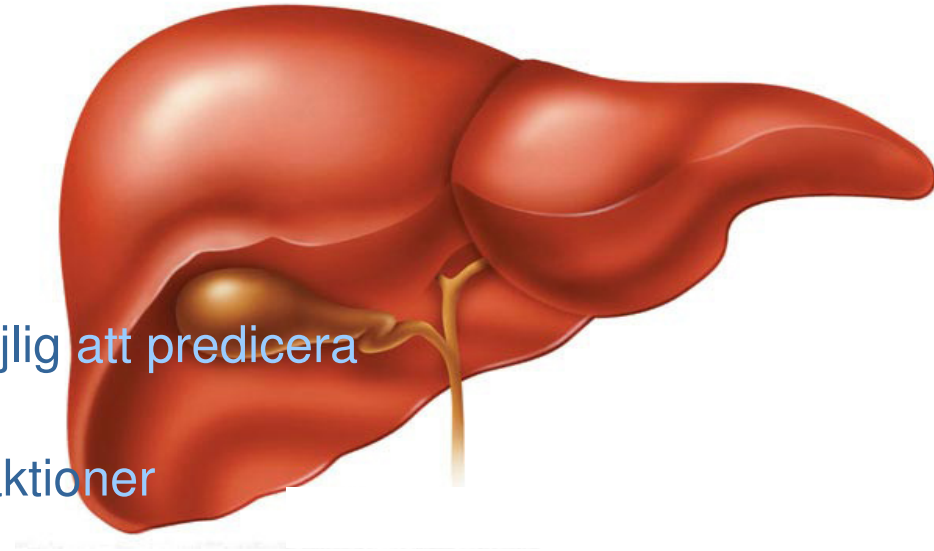
# Eliminering av läkemedel

## Hepatisk

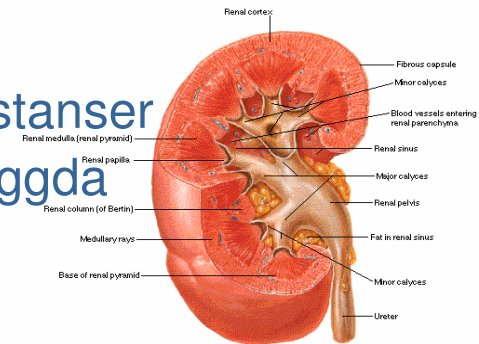
- Huvudsakligen metabolism
  - Individuell kapacitet svår/omöjlig att predicera
  - Många olika vägar/enzymer
  - Genetik och läkemedelsinteraktioner

## Renal

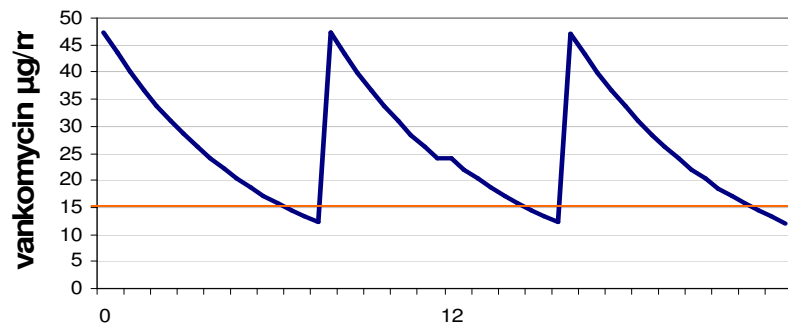
- Huvudsakligen glomerulär filtration
  - Kapacitet kan uppskattas från kreatininclearance
  - Gemensam väg för många mindre/medelstora substanser
  - Dosråd i Fass kan saknas eller vara svagt underbyggda



Right Kidney Sectioned in Several Planes

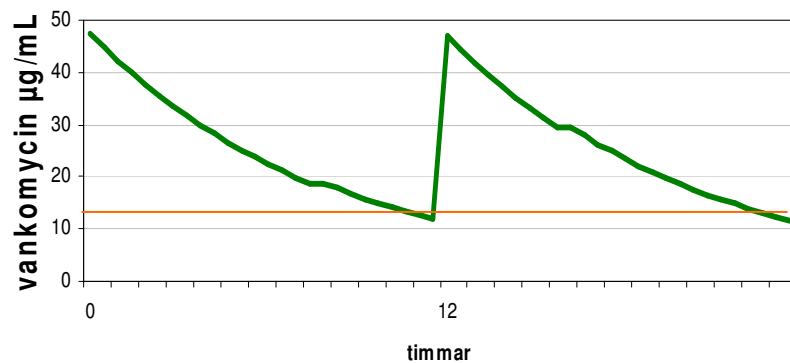


# Njurfunktion och vankomycin-dosering



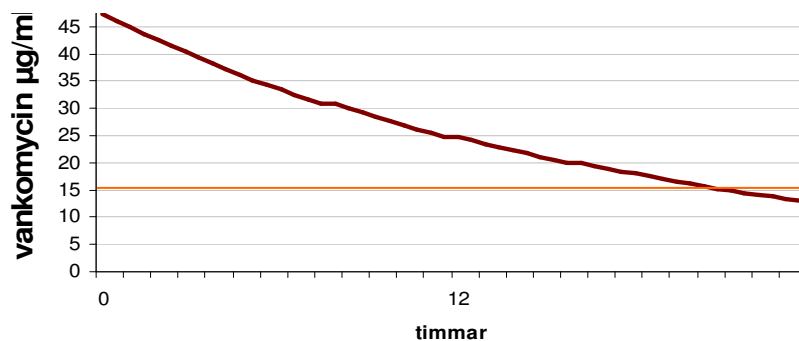
20-åring;

GFR 110 ml/min → 1 g x 3



65-åring;

GFR 75 ml/min → 1 g x 2



80-åring, kärlsjuk;

GFR 35 ml/min → 1 g x 1

Modell av Jonatan Lindh, Karolinska Klin Farm

# Terapikontroll genom koncentrationsmätning

## Kriterier för att ett specifikt läkemedel ska komma ifråga

- Samband mellan exponeringsnivå och klinisk effekt
- Individuell exponering kan inte förutsägas från dos
- **Det terapeutiska intervallet är snävt**
- Den systemiska koncentrationen korrelerar med koncentrationen i målorganet
- Valfungerande analysmetod



# Koncentrationsbestämningar

## Indikationer:

Biverkningar och misstänkta förgiftningar

Dålig effekt

Polyfarmaci

Interaktionsmonitorering

Compliancebedömning

Riskgrupper, tex njur/leversvikt, gravida, äldre

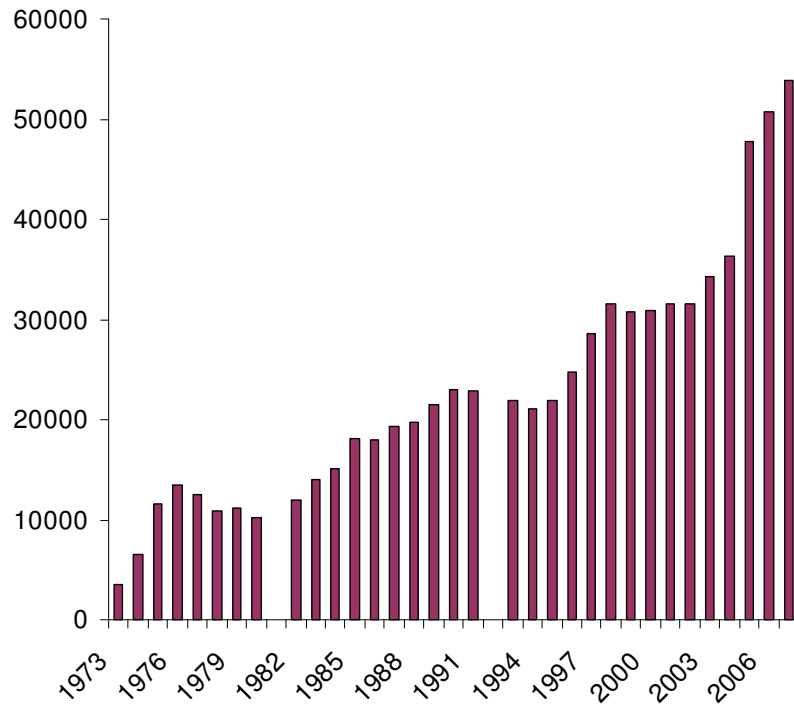


# Läkemedelsgrupper Farmlab

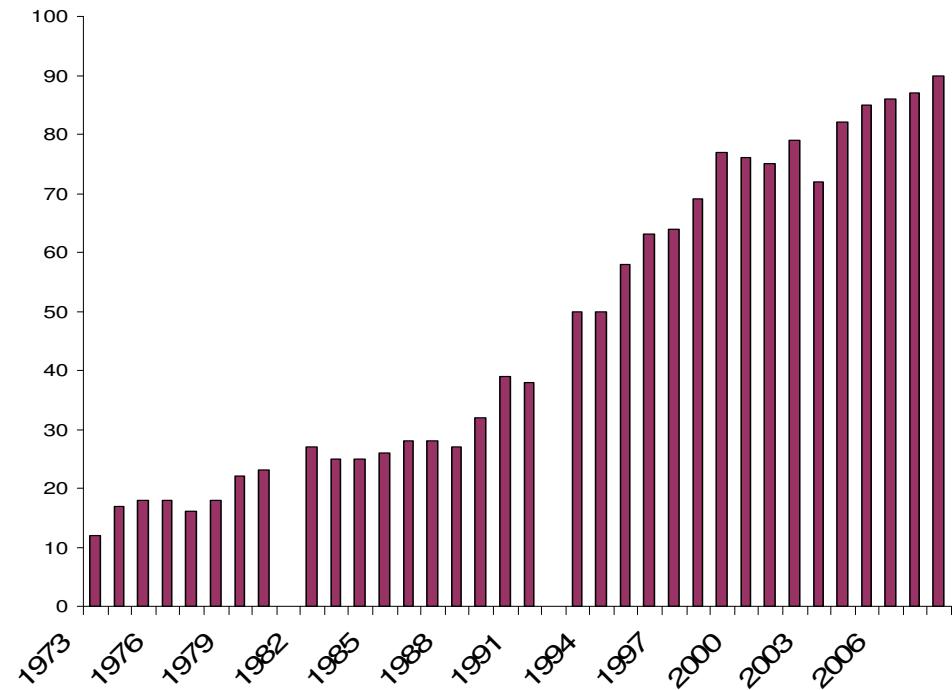
1. Immunosuppressiva
2. Antiepileptika
3. Antibiotika, antimykotika, antivirala läkemedel
4. Antidepressiva och antipsykosläkemedel
5. Övrigt, tex digoxin, teofyllin, opioder, bensodiazepiner

# 2009: 61501 analyser, 101 olika läkemedel

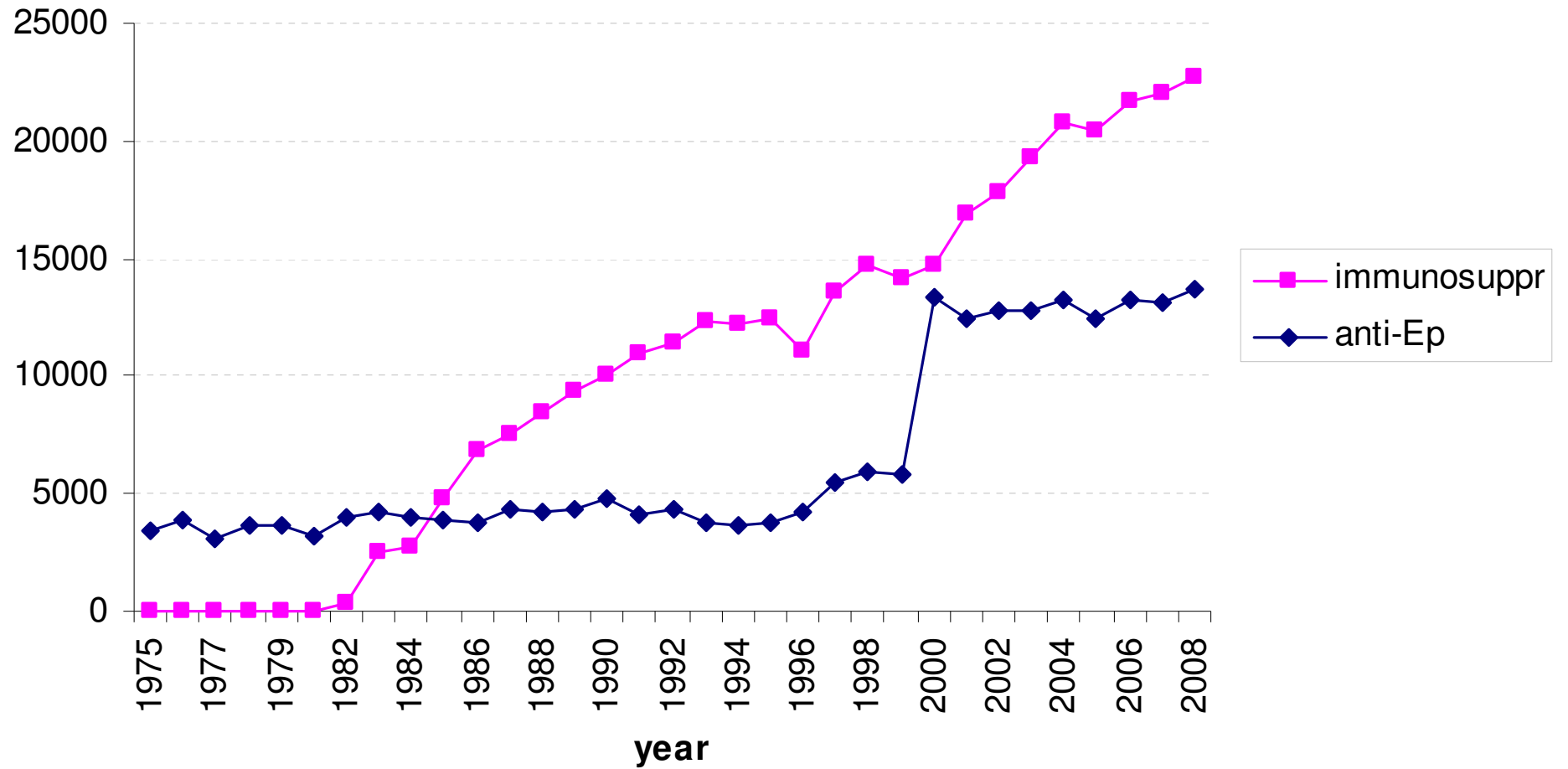
Antal TDM-prov/år 1973-2007



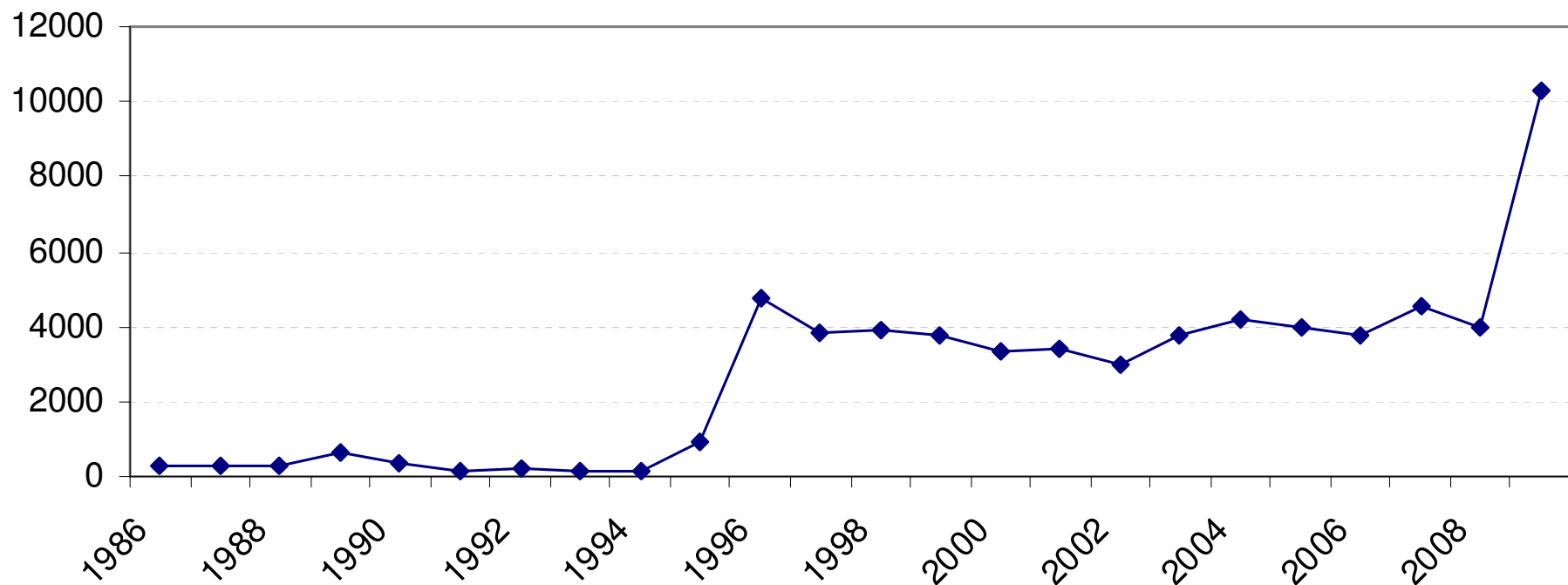
TDM-sortiment, antal analyser 1973-2007



## antal analyser per år



## antal antibiotika-analyser Farmlab per år



# Analyser av infektionsläkemedel Farmlab

Immunoassay, HPLC eller LCMS

## Aminoglykosider

netilmicin  
amikacin  
gentamicin  
tobramycin

## Glykopeptider

vankomycin  
teikoplanin

## Cefalosporiner

ceftazidim  
cefuroxim  
cefepim  
(cefotaxim)

## Antimykotika

itrakonazol  
vorikonazol  
posakonazol  
flukonazol  
(caspofungin)

## Tuberkulostatika

isoniazid  
etambutol  
(rifamyciner?)

## Övriga ab

meropenem  
sulfametoxazol  
trimetoprim  
kloxacillin  
piperacillin

## Antivirala

aciklovir  
ganciklovir  
ribavirin  
oseltamivir  
(tenofovir)

## Anti-HIV

proteashämmare  
efavirenz  
nevirapin

# Hur och när ska provet tas?

Provtagningsanvisningar och sortiment på

[www.karolinska.se/farmlab](http://www.karolinska.se/farmlab)

# Hur och när ska provet tas?

Provtagningsanvisningar och sortiment på

[www.karolinska.se/farmlab](http://www.karolinska.se/farmlab)

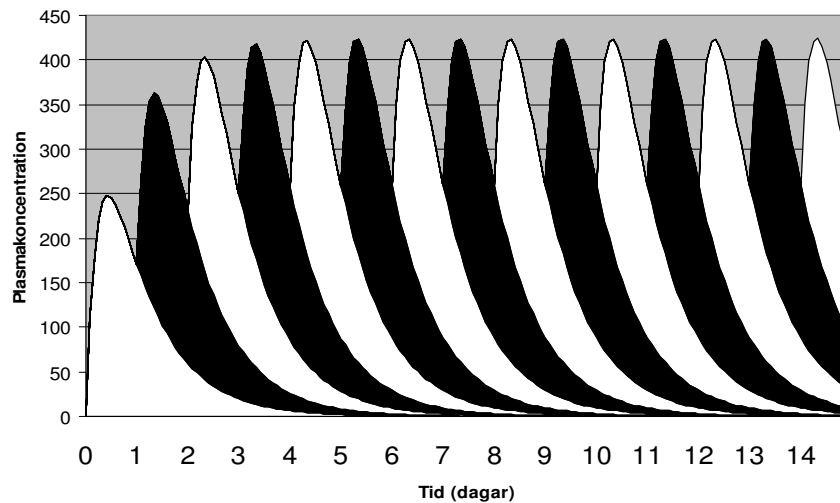
Vanligen i plasma, men helblod och serum förekommer

Vanligen innan ny dos, som dalvärde, vid steady state

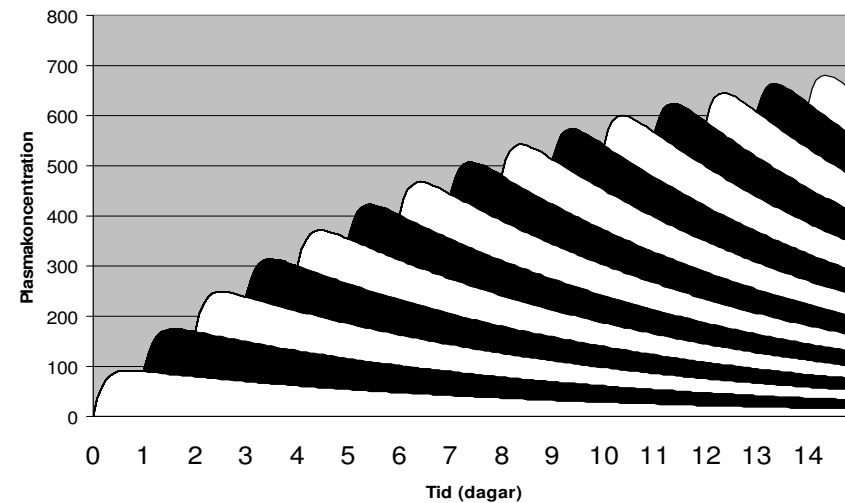
- standardisering med utgångspunkt från att dalvärdet korrelerar till AUC (total exponering mellan dostillfällena)

# Vid upprepad dosering nås förr eller senare en jämviktssituation i exponering (steady state)

Halveringstid venlafaxin 15 h



Halveringstid fluoxetin 5 d





# Hur och när ska provet tas?

Provtagningsanvisningar och sortiment på

[www.karolinska.se/farmlab](http://www.karolinska.se/farmlab)

Vanligen i plasma, men helblod och serum förekommer

Vanligen innan ny dos, som dalvärde, vid steady state

- standardisering med utgångspunkt från att dalvärdet korrelerar till AUC (total exponering mellan dostillfällena)
- OBS! ibland är dalvärde INTE TILLRÄCKLIGT VÄGLEDANDE, gäller i synnerhet vissa antibiotika med snabb eliminering där frågeställningen är om man har tillräckligt hög exponering

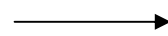
# Medicinska svarsrutiner

- Alla analysresultat bedöms av klinisk farmakolog
- Kvalitetsgranskade standardkommentarer används oftast
- Svar går ut elektroniskt till Take Care/associerade system
- Svarstider varierar från några timmar-samma dag-samma vecka
- Analyser och bedömningar görs endast dagtid
  - På helgen enbart utvalda akutanalyser
  - På jourtid kan Klin Kem göra digoxin, teofyllin, salicylat, paracetamol på intoxmisstanke

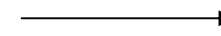
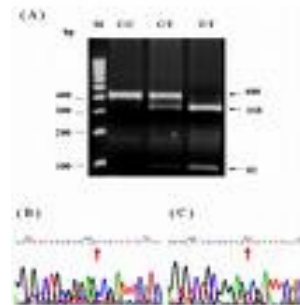
# Klinisk Farmakogenetik - gentester

## 1. Prospektiv användning - screening av de flesta patienter

klinisk indikation



genotypning



läkemedelsval



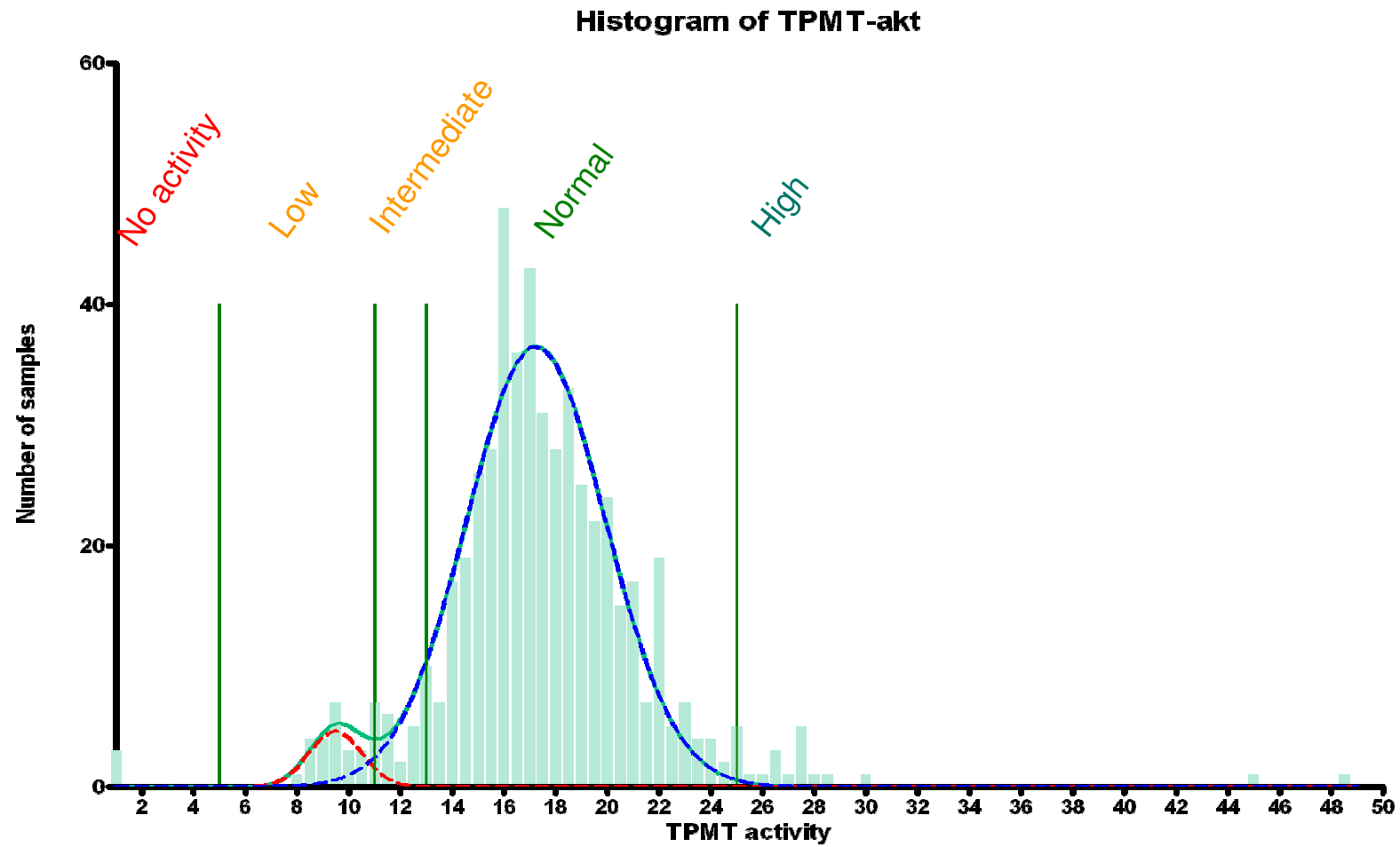
## 2. Retrospektiv användning - problemfall - differentialdiagnostik

# Tiopurin metyltransferas polymorfism

- Risk för benmärgsdepression hos patienter med TPMT brist, under behandling med normala doser azatioprin / andra tiopuriner
- Karolinska-beställningar: kombinerad fenotyp- and genotypning före behandlingsstart
  - Individuell enzymaktivitet analyseras ex vivo med erythrocytlysats
  - Taqman genotypning för *TPMT*\*2, \*3A, \*3B, \*3C
  - Resultaten bedöms tillsammans
  - Svar inom 5 arbetsdagar

# TPMT fenotyp

(ffa gastroenterologi & reumatologi)



S Rosenberg 2009



# Retrospektiv CYP analys – exempel

1. Från allmänläkare: En 60-årig man med kronisk ischemisk smärta i benen; ingen smärtlindring trots höga doser kodein – frågeställning ultrasnabb omsättning? Analysresultat *CYP2D6\*4/\*4*, långsam omsättare utan bioaktivering till morfin.
2. Från psykiater: En kvinna med uttalade biverkningar av ordinära doser citalopram. Frågeställning genotyp som ger långsam metabolism. Analysresultat *CYP2C19\*1/\*2* i kombination med *CYP2D6\*4/\*4*. Ackumulering av citalopram och/eller metabolit trolig, koncentrationsmätning och ev. dosjustering rekommenderas.
3. Genom Karolic: Ett fall med självförvållad warfarin-förgiftning som krävt extremt lång antidotbehandling med K-vitamin. Analysresultat *CYP2C9\*3/\*3* och därigenom långsam warfarin-eliminering.