

Läkemedelsanalys vid epilepsibehandling

alert

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 98-05-18
Reviderad 00-04-03
Version 2

Alerts bedömning

Kunskapen om läkemedelsanalys, som ett medel för att anpassa doseringen av epilepsiläkemedel i syfte att uppnå en viss koncentration i blodet, är väl dokumenterad. Däremot saknas studier som visar i vilken mån läkemedelsanalysen också bidrar till att epilepsibehandlingen blir effektivare i termer av bättre anfallskontroll. Enligt Alerts bedömning finns det ringa* kunskap om metodens nytta för patienterna.

Det är därför angeläget att utvärdera patientnytta och kostnader liksom hur metoden kan användas optimalt.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Läkemedelsanalys för terapikontroll, "Therapeutic Drug Monitoring" (TDM) innebär att doseringen av ett läkemedel styrs efter uppmätt läkemedelskoncentration i blodplasma eller serum. Patienten lämnar ett blodprov som analyseras vid särskilda laboratorier. Ofta anpassas sedan dosen för att uppnå en koncentration inom ett så kallat riktområde, eller terapeutiskt område, där man förväntar sig bästa effekt med minsta risk för biverkningar.

Bakgrunden är att olika patienter behöver olika dos av ett läkemedel för att uppnå en given effekt och för att undvika biverkningar. Den främsta orsaken till detta är att olika personer omsätter läkemedel olika snabbt och därför får mycket skilda koncentrationer i blodet. Med kunskap om vilken koncentration som ger bäst effekt kan doseringen anpassas för varje patient.

Läkemedelsanalys tillämpas vid många olika typer av behandling. Viktiga områden idag är t ex behandling med psykofarmaka vid depression och schizofreni, behandling av vissa hjärtsjukdomar samt vid viss typ av astmabehandling. Metoden har fått störst betydelse i situationer där det är svårt att styra terapin endast utifrån den kliniska effekten, särskilt när målet är att förebygga symtom och då behandlingssvikt kan få allvariga konsekvenser. Av dessa skäl har läkemedelsanalys blivit viktig vid behandling av epilepsi där terapin syftar till att minska risken för nya anfall. Metodiken är ingalunda ny. Den introducerades i slutet av 1960-talet och används sedan 1970-talet rutinmässigt vid behandling av epilepsi. Metodiken har fått förnyad aktualitet genom en diskussion om överutnyttjande och felaktig användning av läkemedelsanalys [2]. Studier från Sverige visar också en betydande variation i praxis i olika delar av landet.

Målgrupp

I Sverige uppskattas drygt 60 000 personer ha aktiv epilepsi. Omkring 4 400 nya fall tillkommer varje år. Det stora flertalet av alla med aktiv epilepsi behandlas med läkemedel och kan sålunda tänkas bli föremål för läkemedelsanalys.

Relation till andra metoder

Alternativet till läkemedelsanalys är att endast anpassa dosen efter den kliniska effekt som uppnås. Detta innebär att förskrivande läkare höjer dosen vid dålig effekt, dvs anfall, och sänker dosen vid överdoseringssymtom. Detta förfarande medför sannolikt en större risk för patienten att utsättas för biverkningar eller onödiga anfall pga otillräcklig dos, vilket kan förmodas ha såväl medicinska som ekonomiska konsekvenser.

Patientnytta

Idealt värderas nyttan med läkemedelsanalys i randomiserade studier där behandlingsresultat jämförs mellan patientgrupper som antingen erhållit eller inte erhållit koncentrationsbestämningar vid behandlingen. Relevanta mått på effekt kan då vara andelen patienter som blir anfallsfria eller erfar en viss reduktion av antalet anfall, alternativt den tid det tar att uppnå full anfallskontroll.

Endast i ett fåtal studier har betydelsen av läkemedelsanalys för effekten av epilepsibehandling analyserats systematiskt. Vid litteratursökning har endast en prospektiv randomiserad studie identifierats [3]. I denna undersökning randomiserades 127 epilepsipatienter till antingen behandling med eller utan stöd av läkemedelsanalys. Provtogs på patienterna i båda grupperna men endast i den ena gruppen fick behandlande läkare ta del av resultatet. 105 patienter fullföljde den planerade ettårsuppföljningen. Ingen skillnad i anfallskontroll kunde påvisas. Emellertid hade en betydande andel patienter, lika stor i båda grupperna, läkemedelsnivåer utanför riktområdet. En möjlig slutsats av detta är att behandlande läkare inte utnyttjade informationen från läkemedelsanalysen, vilket kan ha bidragit till det negativa utfallet. En sådan slutsats skulle överensstämma med resultaten av en retrospektiv analys av 164 patienter [1]. Patienternas anfallskontroll under ett år före införandet av läkemedelsanalys jämfördes med situationen efter att denna service blev tillgänglig. Patienternas anfallskontroll hade förbättrats bara i de fall där behandlande läkare utnyttjade informationen från analysen på ett ändamålsenligt vis.

Den mycket sparsamma dokumentationen kan delvis förklaras av att metodiken etablerades tidigt, men också av metodologiska svårigheter. Det finns nämligen en rad omständigheter som kan påverka och försvåra tolkningen av enskilda analysvärden men också komplicera utvärderingen av nyttan med analys av olika epilepsiläkemedel. Faktorer som bör beaktas vid en värdering av denna metod är:

- egenskaper hos den remitterade patienten/beställaren.

Det kan röra den remitterade patientens kompetens och vilken frågeställning denne har med sin analys. Praktiska frågor som i vilken utsträckning remissen för analysen innehåller den information som behövs för en korrekt tolkning av resultatet och om provet tagits vid rätt tidpunkt är av betydelse.

- typ av analys och metodens tillförlitlighet
- servicenivå kring analysen
- om analysen görs och resultatet tillhandahålls i omedelbar anslutning till patientbesöket eller på ett centralt laboratorium med analys svar med flera dagars fördröjning
- ges svar i form av endast ett numeriskt värde för läkemedelskoncentrationen eller inkluderar servicen en klinisk farmakologisk värdering och råd beträffande dosändring?
- vilka läkemedel som är föremål för analys
- karaktäristika hos patientpopulationen, t ex sjukdomens svårighetsgrad.

Med tanke på de stora variationerna i förutsättningar är det svårt att från enstaka studier dra generella slutsatser beträffande värdet av läkemedelsanalys vid epilepsibehandling. Forskningen på området har fokuserat på delfrågeställningar såsom hur olika antiepileptika omsätts i kroppen och vilket samband som finns mellan given dos och uppnådd koncentration i serum. Stora individuella skillnader har därvid påvisats. Andra områden som belysts har berört vilken läkemedelskoncentration som ger bäst effekt hos flest patienter liksom i vilken utsträckning tillgång till läkemedelsanalys medför att patienter behandlas med läkemedelsnivåer inom rekommenderat riktområde [4,6]. Öppna, icke randomiserade studier har visat att patienter efter införande av en service med läkemedelsanalys i högre grad behandlas med läkemedelskoncentrationer inom riktområdet [7,9] och att metoden används på ett mer ändamålsenligt sätt om den kopplas till en mer omfattande farmakokinetisk service [8,10].

Komplikationer och biverkningar

Komplikationsrisken i samband med provtagning för läkemedelsanalys är försumbar. Övertolkning eller feltolkning av analysresultatet kan naturligtvis medföra vissa risker till följd av omotiverad dosjustering. Detta har diskuterats utan att risken kvantifierats.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Kostnaderna för olika läkemedelsanalyser är beroende av vad som inkluderas i denna metod/service och detta varierar. Vissa laboratorier tillhandahåller svar endast i form av det uppmätta värdet ställt i relation till ett så kallat riktområde. Andra inkluderar en mer eller mindre kvalificerad klinisk farmakologisk värdering av analysresultatet med ett individuellt utformat skriftligt svar. Svaret baseras på analysresultatet, uppgifter och frågeställning i remissen. Kostnaden varierar också med typ av läkemedel och analysmetod.

I Sverige utförs årligen cirka 100 000 analyser av antiepileptika enligt en enkätundersökning genomförd 1990 [5]. Detta motsvarar knappt två analyser per behandlad patient och år. Med ett uppskattat genomsnittspris på 150 kronor per analys och 50 kronor för provtagning ger detta en årskostnad på 20 miljoner kronor. Det kan ställas i relation till andra kostnader för epilepsivården, t ex den totala kostnaden för försäljning av antiepileptika i Sverige under 1997 på cirka 120 miljoner kronor. Det kan också vara av intresse att jämföra med kostnaden för slutenvård pga epilepsi. Under 1994 registrerades i Sverige 47 517 vård dagar (9 317 vårdtillfällen, medelvårdtid 5,1 dygn) för epilepsi och 12 887 (5 603 vårdtillfällen, medelvårdtid 2,3 dygn) för krampanfall. Med en genomsnittlig vård dygns kostnad på 2 700 kronor blir årskostnaden för slutenvård pga epilepsi och krampanfall cirka 160 miljoner kronor. Om, hypotetiskt, utnyttjandet av läkemedelsanalys minskade medelvårdtiden för epilepsi med ett dygn, skulle detta innebära en besparing på cirka 25 miljoner kronor. Data av detta slag saknas emellertid liksom kunskap om metodens kostnadseffektivitet uttryckt t ex som kronor per anfallsfri dag.

Utbredning i Sverige

Analys av antiepileptika erbjuds av ett stort antal kliniskt kemiska och farmakologiska laboratorier runt om i landet, såväl privata som landstingsanknutna. Metoden finns tillgänglig och används överallt i landet. Det finns dock indikationer på att utnyttjandet varierar i olika sjukvårdsregioner. Ett internationellt program för kvalitetskontroll finns etablerat sedan 1970-talet. Det är ett rimligt krav att de laboratorier som erbjuder läkemedelsanalys är anslutna till ett sådant program.

Pågående forskning

Projekt med relation till analys av epilepsiläkemedel bedrivs på många ställen i Sverige och utomlands. Studierna berör främst frågor kring läkemedelsomsättning, individuella skillnader i detta avseende, genetisk bakgrund till individuella variationer och samband mellan koncentration och effekt. I andra projekt studeras nya tekniker för provtagning. En italiensk multicenterstudie är den enda kända pågående randomiserade studie som värderar effekten av läkemedelsanalys på behandlingsresultatet vid epilepsi.

Sakkunnig

Torbjörn Tomson, Docent, Neurologiska kliniken, Karolinska Sjukhuset, Stockholm.

Referenser

1. Beardsley RS, Freeman JM, Appel FA. Anticonvulsant serum levels are useful only if the physician appropriately uses them: an assessment of the impact of providing serum level data to physicians. *Epilepsia* 1983;24:330-335.
2. Chadwick DW. Overuse of monitoring of blood concentrations of antiepileptic drugs. *Br Med J* 1987;294:723-724.
3. Fröscher W, Eichelbaum M, Gugler R, Hildebrandt G, Penin H. A prospective randomised trial on the effect of monitoring plasma anticonvulsant levels in epilepsy. *J Neurol* 1981;224:193-201.
4. Gram L, Flachs H, Würtz-Jorgensen A, Parnas J, Andersen B. Sodium valproate, serum level and clinical effect in epilepsy: A controlled study. *Epilepsia* 1979;20:303-312.
5. Hasselström J, Azavoglou M, Bergman U, Sjöqvist F. Therapeutic drug monitoring in Sweden: Antiepileptic drugs. Abstract. *Quimica Clinica* 1990;9:368.
6. Lund L. Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. *Arch Neurol* 1974;31:289-294.
7. McKee PJW, Larkin JG, Brodie AF, Percy-Robb IW, Brodie MJ. Five years of anticonvulsant monitoring on site at the epilepsy clinic. *Ther Drug Monitor* 1993;15:83-90.
8. Pearce GA, Day RO. Compliance with criteria necessary for effective drug concentration monitoring. *Ther Drug Monitor* 1990;12:250-257.
9. Ried LD, McKenna DA, Horn JR. Meta-analysis of research on the effect of clinical pharmacokinetics services on therapeutic drug monitoring. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1989;46:945.
10. Wing DS, Duff HJ. The impact of a therapeutic drug monitoring program for phenytoin. *Ther Drug Monitor*.1989;11:32-37.