

Norsk Forening for Klinisk Farmakologi

PROSJEKT REFERANSEOMRÅDE BENZODIAZEPINER 2014-2015

Arbeidsgruppe:

Marianne Arnestad, Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet sykehus

Sigrid Narum, Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet sykehus

Ingebjørg Gustavsen, Klinisk farmakologi, Oslo Universitetssykehus

Kristin Nordal, Klinisk farmakologi, Oslo Universitetssykehus

Thor Hilberg, Først Medisinske Laboratorium

Oppstart NFKF workshop, årsmøte november 2014:

De klinisk farmakologiske laboratoriene i Norge angir referanseområder for benzodiazepiner ulikt. Noen laboratorier angir øvre- og nedre grenser for referanseområdene for benzodiazepiner, andre angir kun øvre grenser og noen angir ingen grenser i det hele tatt. Grenseverdiene for ett og samme stoff varierer også mellom laboratoriene. Gruppen har fått i oppdrag å se nærmere på referanseområdene for benzodiazepiner. Målet er å komme frem til omforente referanseområder for norske laboratorier som analyserer benzodiazepiner i blod.

Ved NFKFs workshop var det for benzodiazepiner enighet om at:

- Det er lite hensiktsmessig å angi nedre grenser for referanseområdene for benzodiazepiner.
- Nedre referansegrenser medfører at svarrapport gis ut merket lav – kan gi uheldig signal til rekvirent, og mange brukere av lave doser kan ha utmerket effekt til tross for konsentrasjoner under dagens referanseområder.
- Referanseområdene for alprazolam og klonazepam er svært vide, og gjelder for smale indikasjoner (panikkangst og epilepsi), mens de fleste bruker disse medikamentene på andre indikasjoner. De mer veldefinerte referanseområdene med nedre grenseverdier som for eksempel gjelder epilepsi kan ivaretas ved hjelp av standardkommentarer som følger prøvesvaret.
- Referanseverdier (øvre grenser) bør gjenspeile hva som er vanlig ved medikamentfastende prøver (for hypnotika: morgenprøver) ved terapeutisk bruk av vanlige doser. Man bør da ta utgangspunkt i doseanbefalinger gitt i Felleskatalogen.

Dagens referansegrenser:

	Alprazolam (nmol/L)	Diazepam (D+NDM) (nmol/L)	Flunitrazepam (nmol/L)	Klonazepam (nmol/L)	Nitrazepam (nmol/L)	Oksazepam (nmol/L)
UNN	Ikke angitt	Ikke angitt	Ikke angitt	90-240	Ikke angitt	Ikke angitt
St. Olav	65-130	700-2000	5-50	60-220	100-400	700-4000
Haukeland	65-130	700-2000	5-50	60-220	100-400	700-4000
OUS	60-140	<2500	<20	60-220	<300	<3000
Diakonhjemmet	<130	<3500	<20	60-220	<300	<3000

D= diazepam, NDM= N-demetyldiazepam.

Referansegrenser i større sammenstillinger:

	Alprazolam (nmol/L)	Diazepam (D+NDM) (nmol/L)	Flunitrazepam (nmol/L)	Klonazepam (nmol/L)	Nitrazepam (nmol/L)	Oksazepam (nmol/L)
AGNP guidelines	16-160	702-8775 (D+NDM)	16-48	13-254	107-356	698-5235
TIAFT	64-129	Angst: 439-878 (kun diazepam) DMD: 739-6649	16-48	63-222	107-427	349-6976
Schultz & Schmoltdt 2012	16-161	D: 351-7025 DMD: 739-2955	16-48	(13) 63-253	107-356	698-5232

Referanseområdene er omregnet fra ng/mL til nmol/L.

D= diazepam, NDM= N-demetyldiazepam.

Grunnlag for en øvre referansegrense:

Gruppen foreslo å legge til grunn dosering ihht preparatomtale (SPC) etc ved bruk som anxiolytikum/hypnotikum hos voksne; medikamentfastende prøve; normal lever-/nyrefunksjon (friske frivillige).

Det er opplyst at dagens norske referansegrenser tar utgangspunkt i øvre grenser for terapeutisk bruk, dvs høyeste serumkonsentrasjon forventet ved terapeutisk bruk, uten at dette er ytterligere definert. Kommentarene/tolkningen er knyttet til om den påviste konsentrasjonen representerer terapeutisk bruk, eller kan tyde på bruk ut over terapiområdet. Det antas at rekvirenten ønsker svar på om bruken er i henhold til forskrivning eller om pasienten bruker mer, noe dagens kommentar ikke tar høyde for. Gruppen mener dette bør reflekteres i valg av øvre referansegrense samt utforming av kommentar. Gruppen foreslår også at kommentarene på benzodiazepiner inneholder informasjon om faren for tilvenning/avhengighet og påvirkning.

Gruppen finner ikke noe klart definert terapeutisk område for flere av benzodiazepinene, samt at flere brukes både i og utenfor den indikasjon oppgitt i SPC. Benzodiazepiner har angst/uro, søvnvansker, panikkangst og epilepsi som indikasjoner. Anbefalt dosering ihht SPC er betydelig høyere om indikasjonen er panikkangst / epilepsi sammenlignet med om indikasjonen er angst/uro eller søvnvansker. Pasientmateriale fra de farmakologiske laboratoriene indikerer at alprazolam (panikkangst) og klonazepam (epilepsi) i stor grad brukes utenom indikasjonen oppgitt i preparatomtalen. Gruppen foreslår derfor å legge til grunn høyeste døgndose for bruk ved angst/uro eller søvnvansker (ut fra Felleskatalogen/SPC, FASS eller ekvivalente doser der disse ikke oppgir en øvre dosering for slik indikasjon). Denne dosen vil så trekkes inn i kommentaren: "Den påviste konsentrasjonen ligger innenfor det som gjerne sees ved bruk av inntil *** mg daglig". Dette tror vi vil gi et bedre svar til rekvirent.

Doser som legges til grunn for utarbeiding av øvre referansegrenser:

Alprazolam: 3 mg/d (FASS, øvre dosering uro/angst)

Diazepam: 15 mg/d (SPC, øvre dosering uro/angst)

Flunitrazepam: 1 mg/d (FASS, øvre dosering søvnevansker voksne)

Klonazepam: 1,5 mg/d (ekvivalent til diazepam 15 mg)

Nitrazepam: 5 mg/d (SPC, øvre dosering søvnevansker voksne)

Oxazepam: 45 mg/d (SPC, øvre dosering urotilstander)

Gruppen har gjennomgått farmakokinetisk litteratur for å kunne stadfeste et øvre konsentrasjonsområde ved gitte døgndoser, for så å kunne angi en øvre referansegrense. Ved søk etter farmakokinetiske studier som kobler dose med konsentrasjon ble det funnet få publiserte studier. Disse var ofte små og ofte av eldre dato. AGNP guidelines har en tabell som benytter clearance til å beregne konsentrasjonsområde ut fra dose. Det var varierende grad av avvik i referanseområdene mellom AGNP guidelines, TIAFT og Schultz & Schmoltd. For diazepam/demetyldiazepam og oksazepam lå også øvre referansegrenser til dels mye høyere enn de norske referansegrensene, noe som kan gi mistanke om prøver tatt ved toppkonsentrasjon. Gruppen har derfor gått videre og sett på fordelingen av konsentrasjoner i eget pasientmateriale (TDM data).

Fra oversiktslitteratur:

Stoff	Foreslått dose (mg/d)	Forventet øvre konsentrasjon jf foreslått dose* (nmol/L)	Øvre grense iht norske laboratorier (nmol/L)	Øvre grense iht guidelines (nmol/L)
Alprazolam	3	130	130 (140)	160
Diazepam	15	1500 (+ NDM)	2000 (<3500)	8000
Flunitrazepam	1	20	50 (<20)	48
Klonazepam	1,5	1,5 mg 50-60? 3 mg ca 100 6 mg opp mot 250	220 (240)	250
Nitrazepam	5	200	400 (<300)	350
Oxazepam	45	2000	4000 (<3000)	5000

*Basert på data fra Baselt og fra Schütz ved steady state

AGNP guidelines: Clearance baserte C/D ratioer (C/D low – C/D high – ikke opplyst hvilke percentiler dette reflekterer):

- Alprazolam: 22-54 nmol/L/mg/d
(3 mg/d = 66-162 nmol/L)
- Klonazepam: 17-24 nmol/L/mg/d
(1,5 mg/d = 26-36 nmol/L - 6 mg/d = 102-144 nmol/L)

- Diazepam: 46-186 nmol/L/mg/d
(15 mg/d = 690-2790 nmol/L)
- Oxazepam: 12-66 nmol/L/mg/d
(45 mg/d = 540-2970 nmol/L)

TDM data norske farmakologiske laboratorier:

C/D ratioer fra TDM data fra flere norske farmakologiske laboratorier ble studert.

Inklusjonskriterier: Tidsperiode 2010-2014, alder 18-65 år, prøver tatt 10-26 timer etter siste inntak, dose oppgitt på rekvisisjonen, kun en prøve per pasient. Det var ikke mulig å ekskludere prøver basert på opplysninger på rekvisisjon om mistanke om misbruk.

Det var godt samsvar mellom data fra de ulike norske laboratoriene.

Forslag til standardiserte øvre referanseområder:

I en populasjon vil konsentrasjon/dose-ratio (C/D-ratio) for et legemiddel (oftest) være normalfordelt. For flunitrazepam var det for lite TDM-data til at C/D-ratio kunne beregnes. For benzodiazepinene alprazolam, diazepam, klonazepam, oxazepam og nitrazepam var C/D-ratioene ikke normalfordelt men syntes å inneholde en «hale» med svært høye ratioer. Siden benzodiazepiner kan være avhengighetsskapende, kan man fra TDM- dataene mistenke at høye C/D ratioer representerer et høyere forbruk enn oppgitt på rekvisisjonen (misbruk/overforbruk). For ikke å innlemme disse i referanseområdet velger gruppen å bruke 75 percentilen fra C/D-ratioen for å komme fram til referanseområdets øvre grense. 75 percentilene samsvarer godt med C/D-high i AGNP guidelines.

Referansegrensen for det enkelte benzodiazepin baserer seg dermed på øvre døgndose og 75 percentilen for C/D-ratio.

Legemiddel/dose som øvre referansegrense baseres på	Ny øvre referansegrense
Alprazolam (3 mg/d):	160 nmol/L
Diazepam + NDM (15 mg/d):	3500 nmol/L
Flunitrazepam (1 mg/d):	20 nmol/L
Klonazepam (1,5 mg/d):	50 nmol/L (60-220 nmol/L ved bruk som antiepileptikum)
Nitrazepam (5 mg/d):	300 nmol/L
Oxazepam (45 mg/d):	2500 nmol/L

Oslo 08.02.2016

Referanser:

Baselt, R. C. (2004). Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in man, Biomedical publications, Foster City, California, USA. 7th ed.

Hiemke, C., et al. (2011). "AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011." Pharmacopsychiatry **44**(6): 195-235.

Schulz, M., et al. (2012). "Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics." Crit Care **16**(4): R136.

Schütz, H (1982). «Benzodiazepines. A handbook. Springer-Verlag, Heidelberg 1982.

TIAFT (2012). "Reference blood level list og therapautic and toxic substances." www.tiaft.org