

# Varslingsgrenser for klinisk farmakologiske analyser

---

## ARBEIDSGRUPPE 2017 - 2018

Rapport til styret i Norsk forening for klinisk farmakologi

Oktober 2018

### *Utarbeidet av*

Trond Trætteberg Serkland

*Lege i spesialisering, Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi, Haukeland universitetssykehus*

Ilah Le Nygaard

*Overlege, Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for farmakologi, Oslo Universitetssykehus*

Elena Kvan

*Overlege, Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for medisinsk biokjemi, Drammen Sykehus*

Sigrid Narum

*Overlege, Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet sykehus*

Joachim Frost

*Overlege, Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital*

Lena Aronsen

*Overlege, Klinisk farmakologi, Laboratoriemedisin, Universitetssykehuset Nord-Norge*

Tormod Bjånes

*Overlege, Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi, Haukeland universitetssykehus*

## Introduksjon

Formålet med denne rapporten er å presentere anbefalinger for varslingsgrenser for et utvalg av de vanligste klinisk farmakologiske analysene i Norge. Vi vil innledningsvis presentere bakgrunn for anbefalingene, og forklare kort hvordan arbeidet har vært organisert.

## Bakgrunn

Fagområdet klinisk farmakologi befatter seg med kroppsfremmede stoffer og virkningene disse har på mennesker. For klinisk farmakologiske analyser finnes det ikke noe *normalområde* eller *biologisk variasjon* slik man kjenner fra analyser av kroppsegne stoffer. Parallelle begrep innen klinisk farmakologi er *referanseområder* ved terapeutiske doser og *farmakokinetisk variasjon*, som beskriver spredningen av serumkonsentrasjoner som oppnås hos pasienter som inntar et legemiddel. I tillegg benyttes begrepet *terapeutisk område* (eller *terapeutisk vindu*) der det på gruppenivå er påvist en klar sammenheng mellom serumkonsentrasjon og terapieffekt og/eller bivirkningsrisiko (1).

For de fleste legemidler er den interindividuelle farmakodynamiske variasjonen stor. Et analyseresultat utenfor referanseområdet bør derfor vanligvis ikke alene, uten en nærmere vurdering av pasientens kliniske tilstand, medføre endring av legemiddelbehandlingen. Optimal dosering hos den enkelte pasient baseres først og fremst på en klinisk vurdering av tilsiktede (terapierespons) og eventuelle utilsiktede (bivirkninger) effekter.

## Varslingsgrenser for klinisk farmakologiske analyser

Med *varslingsgrenser* mener vi *grenseverdier for sterkt avvikende analyseresultater som laboratoriet bør forsøke å varsle rekvirenten om så raskt som mulig, vanligvis per telefon, for å informere om en potensiell fare for pasientens liv og helse.*

Varslingsgrenser baseres ofte på kasusrapporter om bivirkninger eller forgiftninger hvor det foreligger målinger av plasma-/serumkonsentrasjoner (2). I mangel av et slikt grunnlag baseres grensene på en skjønnsmessig vurdering av legemiddelets egenskaper, prekliniske toksisitetsdata og konsensus mellom laboratorier og kliniske miljøer.

Faktorer som analysefrekvens, svarrapporteringstid og rekvirentenes kompetanse og årvåkenhet spiller dessuten inn ved utarbeidelse av lokale rutiner for varsling av avvikende analyseresultater. Dette kan være noe av bakgrunnen for variasjonen i varslingsgrenser beskrevet i andre undersøkelser (3).

## Varslingsgrenser i Norge

I 2012 ble det i regi av styret i Norsk forening for klinisk farmakologi (NFKF) for første gang satt ned en arbeidsgruppe for å undersøke og kartlegge varslingsgrenser for et utvalg klinisk farmakologiske analyser i Norge. Arbeidsgruppen ble bedt om å se på analysene som tilbys av flest laboratorier. Hvilke analyser det gjelder fremgår i artikkelen «Legemiddelanalyser i Norge» (4), som ble publisert samme år. Etanol og paracetamol tilbys hyppigst, med henholdsvis 41 og 39 utførende laboratorier. Deretter kommer litium, digitoksin, digoksin og teofyllin, alle med om lag 30 utførende laboratorier. Fire antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin og valproat), tre antibiotika (gentamicin, tobramycin og vankomycin), samt salisylsyre, ble

analysert ved omtrent 20 laboratorier hver. De resterende analysene ble utført ved 11 eller færre laboratorier, spesiallaboratorier inkludert.

Blant disse analysene inngår de viktigste døgnkontinuerlige/øyeblikkelig hjelp-analysene, som i hovedsak utføres med immunkjemiske analysemetoder. Ved spesiallaboratorier, som også benytter massespektrometriske metoder i større omfang, tilbys i tillegg flere legemiddelanalyser kun innenfor normalarbeidstiden med klinisk farmakolog til stede, og vanligvis ikke som øyeblikkelig hjelp. Rigide varslingsgrenser vil derfor være mindre aktuelle i disse tilfellene, siden de enkelte analyseresultatene vil gjennomgå en faglig kvalifisert vurdering basert på tidligere analysehistorikk og øvrige opplysninger i rekvisisjonsskjemaet. Men, ved laboratorier uten slik tilgjengelig kompetanse vil det være praktisk å ha en fast varslingsgrense å forholde seg til.

Arbeidsgruppen gjennomførte en kartlegging som avdekket en stor spredning i hvilke grenser som ble praktisert. Etter litteratursøk og innspill fra de største klinisk farmakologiske fagmiljøene i Norge ble det foreslått felles varslingsgrenser, som ble presentert og diskutert på NFKF sitt årsmøte i 2012, men ikke publisert.

I mars 2015 ble [www.farmakologiportalen.no](http://www.farmakologiportalen.no) lansert (5, 6), og med det har det klinisk farmakologiske miljøet i Norge fått en felles plattform for nasjonale samarbeidsprosjekt. Etter initiativ fra styret i NFKF har det blitt satt ned flere arbeidsgrupper som jobber for harmonisering av referanseområder (7). Som et ledd i dette ble i 2017 arbeidsgruppen «Varslingsgrenser for klinisk farmakologiske analyser» gjenopprettet og utvidet. Gruppen ble satt sammen av representanter fra alle de største miljøene innen klinisk farmakologi i Norge (se side 1 i rapporten). Målet var å videreføre arbeidet fra 2012 og komme til enighet om hva som skal være anbefalte varslingsgrenser for de hyppigst analyserte legemidlene i Norge. Anbefalingene skulle gjøres tilgjengelig i Farmakologiportalen, og omtales i en artikkel i Tidsskrift for Den norske legeforening.

### **Fremgangsmåte**

Gruppen innledet arbeidet med på nytt å kartlegge gjeldende varslingsgrenser ved de ulike sykehusene, for slik å avdekke om det fortsatt eksisterte variabel praksis. Det videre arbeidet med å komme frem til konsensus ble strukturert ved hjelp av elementer fra Delphi-metoden (8, 9), og fant sted fra august 2017 til mai 2018. Gruppen ble delt i undergrupper med to medlemmer i hver, som ble tildelt et utvalg substanser og ansvar for å sammenfatte hva som ligger til grunn for å sette en varslingsgrense for hver enkelt substans. Det ble lagt vekt på at dokumentene skulle beskrive hvordan serumkonsentrasjoner kan brukes til å vurdere om det foreligger fare for liv og helse. Hver gruppe utarbeidet et dokument på inntil én A4-side, som ble sendt til lederen av arbeidsgruppen. Dokumentene ble samlet til et kompendium, som ble sendt til alle gruppemedlemmene. Hvert gruppemedlem gav tilbakemelding direkte til den som hadde skrevet hvert enkelt dokument. Nye versjoner av dokumentene ble deretter utarbeidet. Disse ble igjen sendt samlet ut til gruppen for revurdering og revisjon. Hvert enkelt gruppemedlem ble gitt ansvar for å involvere relevante kliniske fagmiljøer for forankring av anbefalingene. I sluttfasen av denne prosessen ble det fremmet ønske om å ta inn en ny substans i arbeidet; takrolimus, grunnet likhetstrekk i vurderingene som ble gjort for ciklosporin (se under).

## Lokale variasjoner versus nasjonal konsensus

Tabell 1 (side 5) presenterer resultatet av gruppens interne kartlegging av de gjeldende varslingsgrensene ved de 7 største klinisk farmakologiske laboratoriene i Norge.

Tabellen synliggjør at det fortsatt var til dels stor variasjon i hva som ble praktisert ved de ulike laboratoriene. Noe av variasjonen viste seg å ha sin bakgrunn i konkrete lokale avtaler inngått mellom laboratorium og sykehusavdeling. Det ble derfor tidlig i arbeidsprosessen klart at det også ville bli behov for å presisere at anbefalingene vedrørende varslingsgrenser kan overprøves av lokale avtaler med rekvirentene, og av eventuelle konkrete vurderinger av det enkelte prøvesvaret (se fotnoter til tabell 2).

## Resultater

Arbeidsgruppens anbefalte varslingsgrenser fremgår av tabell 2 (side 6). Vi anbefaler at laboratoriene som utfører klinisk farmakologiske analyser i Norge tar utgangspunkt i denne tabellen ved fastsetting av lokale rutiner.

De følgende 20 sidene (fra side 7) presenterer ett faktaark per substans, og gir en oversikt over bakgrunnen for grensene som er anbefalt. Gruppen håper at dette kompendiet vil være en god kilde for den som ønsker en kort beskrivelse av sammenhengen mellom serumkonsentrasjoner og fare for liv og helse for de hyppigst analyserte substansene i Norge.

## Referanser

1. Farmakologiportalen. Referanseområder. [www.farmakologiportalen.no/content/62/Referanseomrader](http://www.farmakologiportalen.no/content/62/Referanseomrader) (Lest: 29. juni 2018).
2. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1-02): 9-62.
3. McClain CM, Owings R, Bornhorst JA. Heterogeneity of publicly accessible online critical values for therapeutic drugs. *J Pathol Inform* 2011; 2: 53.
4. Westin AA, Larsen RA et al. Legemiddelanalyser i Norge. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 2382 - 7.
5. Bjånes TK, Westin AA. Nettportal for legemiddelanalyser. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 635-6.
6. Bjånes TK, Hjertø EM, Lønne L et al. Pharmacology Portal: An Open Database for Clinical Pharmacologic Laboratory Services. *Clin Ther* 2016; 1; 38(1): 222-6.
7. Farmakologiportalen. Nasjonale referanseområder – prosjektrapporter. [http://farmakologiportalen.no/nasjonale\\_referanseomrader/](http://farmakologiportalen.no/nasjonale_referanseomrader/) (Lest: 21. juni 2018).
8. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 5; 311(7001): 376-80.
9. Eubank BH, Mohtadi NG, Lafave MR et al. Using the modified Delphi method to establish clinical consensus for the diagnosis and treatment of patients with rotator cuff pathology. *BMC Med Res Methodol* 2016; 20; 16: 56.

**Tabell 1**

De gjeldende varslingsgrensene for de 7 største klinisk farmakologiske laboratoriene i Norge

Substans <sup>3</sup>	Måleenhet	Laboratorier						
		1	2	3	4	5	6	7
Ciklosporin	µg/L	Eksterne: 400	Øvre grense: 400	C0: 400, C2: 1000	Ingen	Ingen	-	-
		Inneliggende/polikliniske: 1000	-	-	-	-	-	-
		Nedre grense: 75	Nedre grense: 50	-	-	-	-	-
Digitoksin	nmol/L	40	35	45	40 <sup>1</sup>	40	-	45
Digoksin	nmol/L	3	3,5	3,5	3,0 <sup>1</sup>	3,5	-	3,6
Etanol	‰	Alle	Etter vurdering av farmakolog	3	2,5 <sup>1</sup>	Ingen <sup>2</sup>	-	Ingen
Etylenglykol	mmol/L	Alle	Etter vurdering av farmakolog	-	Etter vurdering av farmakolog	-	-	-
Fenobarbital	µmol/L	Etter vurdering av farmakolog	170	200	160 <sup>1</sup>	200	200	-
					170			
Fenytoin	µmol/L	100	100	150	100	100	120	-
Gentamicin	mg/L	Ingen	Minimumsverdi (0-prøve) > 4,0 <sup>1</sup>	12	Alle polikliniske <sup>1</sup>	Ingen	-	-
Isopropanol	mmol/L	Alle	Etter vurdering av farmakolog	-	Etter vurdering av farmakolog	-	-	-
Karbamazepin	µmol/L	Etter vurdering av farmakolog	70	100	60 <sup>1</sup>	60	60	-
					55			
Litium	mmol/L	1,2	1,2	2	1,4 <sup>1</sup>	1,5	1,5	1,5
Metanol	mmol/L	Alle	Etter vurdering av farmakolog	-	Etter vurdering av farmakolog	-	-	-
Metotreksat	µmol/L	Høydose: alle	Ingen <sup>1</sup>	Etter avtale	Ingen	Ingen	-	-
		Eksterne/lavdosebehandling: 1 (C2)	-	-	HPLC-spesialanalyse: alle	-	-	-
Paracetamol	µmol/L	Alle	130	500	500 <sup>1</sup>	Ingen <sup>2</sup>	-	-
Salisylsyre	mmol/L	Alle	2	-	2,5 <sup>1</sup>	Ingen <sup>2</sup>	-	-
Teofyllin	µmol/L	130	110	130	140 <sup>1</sup>	130	-	-
Tobramycin	mg/L	Ingen	Minimumsverdi (0-prøve): 4,0 <sup>1</sup>	12	Alle polikliniske <sup>1</sup>	Ingen	-	-
Valproat	µmol/L	Etter vurdering av farmakolog	1000	1500	750 <sup>1</sup>	1000	900	-
					800			
Vankomycin	mg/L	Ingen	Minimumsverdi (0-prøve): 25 <sup>1</sup>	40	Alle polikliniske <sup>1</sup>	40	-	-

Forkortelser: C0 = trough level, C2 = 2 timer etter dosering, HPLC = high performance liquid chromatography.

1: Utføres av fagområde medisinsk biokjemi

2: Etter avtale med medisinsk avdeling som ikke ønsket å bli tilringt

3: Takrolimus ble tatt med i arbeidet etter kartleggingen, og er dermed ikke inkludert i Tabell 1

**Tabell 2**

Arbeidsgruppens anbefalte varslingsgrenser for 20 av de hyppigst analyserte farmakologiske substansene i Norge

<b>Substans</b>	<b>Måleenhet</b>	<b>Grense</b> <sup>(1, 2)</sup>
Ciklosporin	µg/L	≤ 50
Digitoksin	nmol/L	≥ 30
Digoksin	nmol/L	≥ 2,6
Etanol	‰	Ingen Barn under 5 år: Alle
Etylenglykol	mmol/L	Alle <sup>(3)</sup>
Fenobarbital	µmol/L	≥ 200
Fenytoin	µmol/L	≥ 100
Gentamicin	mg/L	Ingen
Isopropanol	mmol/L	Alle <sup>(3)</sup>
Karbamazepin	µmol/L	≥ 60
Litium	mmol/L	≥ 1,5
Metanol	mmol/L	Alle <sup>(3)</sup>
Metotreksat	µmol/L	≥ 10 Dosering 1 x per uke: ≥ 0,1
Paracetamol	µmol/L	≥ 500
Salisylsyre	mmol/L	≥ 4 Barn under 12 år: ≥ 3,5
Takrolimus	µg/L	≤ 3
Teofyllin	µmol/L	≥ 110
Tobramycin	mg/L	Ingen
Valproat	µmol/L	≥ 900
Vankomycin	mg/L	Ingen

1: Med mindre klinisk farmakolog foretar annen vurdering

2: Med mindre det foreligger annen avtale med rekvirent

3: Også negative resultat kan være differensialdiagnostisk viktige

# CIKLOSPORIN

Ciklosporin (også kjent som ciklosporin A) er et syklisk polypeptid bestående av 11 aminosyrer. Det er et potent immunsuppressivum av typen kalsineurinhemmer, som forlenger overlevelsen ved allogene organtransplantater av hjerte, nyre, pankreas, lever, tynntarm eller lunge.

Ciklosporin har også godkjent indikasjon for en rekke autoimmune sykdommer.

Ciklosporin hemmer utviklingen av cellemedierte reaksjoner, inkludert "graft-versus-host disease" (GVHD) og T-celleavhengig antistoffproduksjon. På cellulært nivå hemmer det produksjon og frisetting av lymfokiner, deriblant interleukin 2 (T-celle vekstfaktor, TCGF) (10, 11).

## BLODKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Terapeutisk konsentrasjonsområde varierer avhengig av indikasjon og særlig tid etter transplantasjon, samt om det dreier seg om bunnkonsentrasjoner (C0) eller toppkonsentrasjoner (C2). Generelt terapeutisk konsentrasjonsområde for bunnkonsentrasjoner i blod (C0) er 100 – 400 µg/L (12). Ved f.eks. nyretransplantasjoner er anbefalt konsentrasjon i blod i starten høy, C0: 200 – 300 µg/L og C2: 900 – 1100 µg/L, mens under vedlikeholdsbehandling anbefales C0: 75 – 125 µg/L og C2: 400 – 600 µg/L (13).

Toksisk konsentrasjon er ikke vel definert og f.eks. nefrotoksisitet kan forekomme i alle konsentrasjonsområder (12). Det er derfor vanskelig å sette noen øvre varslingsgrense for toksisitet. For lav konsentrasjon av ciklosporin i blod gir økt fare for akutt avstøtning av transplantatet. Denne risikoen øker dess lavere konsentrasjonen er, og varigheten av subterapeutisk fase (14). Arbeidsgruppen er derfor av den oppfatning at det er mest rasjonelt å sette varslingsgrensen et stykke under laveste terapeutiske konsentrasjon (75 µg/L). Datagrunnlaget for fastsettelse av en eksakt nedre varslingsgrense er mangelfullt. En pragmatisk tilnærming ble da å ta hensyn til maksimalt teoretisk analyseavvik for målinger lavt i terapiområdet, samt gjeldende praksis ved enkeltlaboratorier. Etter en samlet vurdering anbefaler vi derfor en grense på 50 µg/L.

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

≤ 50 µg/L

## REFERANSER

10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Sandimmun Neoral. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 27. juli 2015).
11. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Ciklosporin <http://legemiddelhandboka.no/> (Sist endret: 28. november 2017).
12. Lexicomp in UpToDate. Cyclosporine (ciklosporin) (systemic): Drug information. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Søk: 24. oktober 2017).
13. Vikse BE. Norsk nyremedisinsk forening. <http://www.nephro.no/index.html> (Lest: 24. oktober 2017).
14. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(2): 374-84.

# DIGITOKSIN

Digitoksin er et digitalisglykosid som ble avregistrert i Norge i desember 2011 grunnet leveringsvansker (15). Bruken av medikamentet er derfor svært lav og stadig fallende (16).

Digitoksin reduserer den atrioventrikulære overledningshastigheten og øker myokardets kontraktilitet ved terapeutiske doser. Effektene er sammensatte og består av direkte effekter på hjertet og indirekte effekter via økt aktivitet i parasympatikus og nedsatt aktivitet i sympatikus. Legemiddelet brukes ved akutt og kronisk hjertesvikt og ved kroniske supraventrikulære arytmier, spesielt ved samtidig hjertesvikt, for å redusere ventrikkelfrekvensen (17, 18).

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Digitoksin har et smalt terapeutisk vindu og det anbefales måling av serumkonsentrasjon for å minimere risiko for toksisitet. Terapeutisk referanseområde er 8 – 15 nmol/L (17 – 20).

Digitalisglykosidene digitoksin og digoksin har tilnærmet lik farmakodynamisk profil og det har vært brukt en empirisk basert omregningsfaktor på 12 – 13 (som tar hensyn til bl.a. forskjeller i proteinbinding, distribusjon og eventuelt dose – respons relasjon) for å beskrive forholdet mellom total serumkonsentrasjon av digitoksin og digoksin og deres effekter. Denne omregningsfaktoren ble brukt til å beregne terapeutisk konsentrasjonsområde for digitoksin basert på hva studier har vist er optimale for digoksin (20).

Hjertearytmier (nesten alle typer arytmier) er assosiert med digitalistoksisitet. Ved bruk av omregningsfaktoren kan man beregne at hjertearytmier kan sees i økende frekvens ved økende serumkonsentrasjoner av digitoksin > 30 nmol/L (se «Digoksin»). Symptomer på toksisitet kan imidlertid oppstå ved lavere serumkonsentrasjoner, også innenfor det terapeutiske området. Elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi, hyperkalsemi), komorbide lidelser (f. eks. hjerteinfarkt, myokarditt, hypotyreose og arteriell hypoksemi som ved kroniske lungelidelser) og høy alder (> 65 år) med hjertesvikt øker risikoen for toksisitet (17, 21).

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

≥ 30 nmol/L

### Referanser

15. Haga C, Opdal MS, Tuv SK et al. Legemiddelsikkerhet ved bytte av digitalispreparat i Norge. Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 1714-8.
16. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. <http://www.reseptregisteret.no> (Lest 4. januar 2018).
17. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Digitalisglykosider. <http://legemiddelhandboka.no/> (Publisert 25. januar 2017).
18. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Digitoxin. <https://www.legemiddelsok.no/> (Sist oppdatert 30. november 2012).
19. Schjøtt J, Torgauten HM, Bjånes TK. Shortage of Digitoxin and Switching to Digoxin in Norway: A Retrospective Study of Blood Samples Submitted to a Clinical Pharmacology Laboratory. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2017; 121: 74-77.
20. Skomedal T, Osnes JB. Endring av anbefalt terapeutisk serumkonsentrasjonsområde for digoksin og digitoksin. Hjerteforum 2007; 20(4): 27- 31.
21. Goldberger AL. Cardiac arrhythmias due to digoxin toxicity. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 12. oktober 2017).



# DIGOKSIN

Digoksin er et digitalisglykosid som reduserer den atrioventrikulære ledningshastigheten og øker myokardets kontraktilitet ved terapeutiske doser. Effektene er sammensatte og består av direkte effekter på hjertet og indirekte effekter via økt aktivitet i parasympatikus og nedsatt aktivitet i sympatikus. Legemiddelet brukes ved akutt og kronisk hjertesvikt og ved kroniske supraventrikulære arytmier, spesielt ved samtidig hjertesvikt, for å redusere ventrikkelfrekvensen (17, 22).

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Digoksin har et smalt terapeutisk vindu og det anbefales måling av serumkonsentrasjon for å minimalisere risiko for toksisitet. Terapeutisk referanseområde er 0,6 – 1,2 nmol/L (17, 19).

Hjertearytmier (nesten alle typer arytmier) er assosiert med akutt digoksintoksitet og sees i betydelig økende frekvens ved økende serumkonsentrasjoner > 2,6 nmol/L (21, 22). Symptomer på toksisitet kan imidlertid oppstå ved lavere serumkonsentrasjoner, også innenfor det terapeutiske området. Elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi, hyperkalsemi), komorbide lidelser (for eksempel hjerteinfarkt, myokarditt, hypotyreose og arteriell hypoksemi som ved kroniske lungelidelser) og høy alder (> 65 år) med hjertesvikt øker risikoen for toksisitet (17, 21).

Digoksin skilles hovedsakelig ut uendret via nyrene med en halveringstid på 1 – 2 døgn. Ved nyresvikt øker halveringstiden opptil 4 – 5 døgn og eldre og andre pasienter med svekket nyrefunksjon er derfor særlig utsatt for toksisitet (17, 22). Digoksin kan interagere med en rekke andre medikamenter, noe som kan medføre en reduksjon eller økning i serumkonsentrasjon av digoksin med risiko for toksisitet (23).

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

≥ 2,6 nmol/L

### Referanser

22. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Digoksin. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 8. juni 2017).
23. Levine M. Digitalis (cardiac glycoside) poisoning. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 7. februar 2017).

# ETANOL

Etanol finnes i alkoholholdig drikke, men også i mange andre produkter som for eksempel parfyme, desinfeksjonsmidler og løsemidler. Etanol gir doserelatert raskt innsettende sentralnervøs hemming. Det er store interindividuelle variasjoner med hensyn til toleranse overfor etanol. Det er derfor ofte svak korrelasjon mellom målt etanolkonsentrasjon og alvorlighetsgrad av forgiftning fra pasient til pasient (24).

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Akutt etanolforgiftning vil primært manifestere seg som sentralnervøs hemming med nedsatt bevissthet og respirasjonsdepresjon. Disse effektene vil forsterkes ved samtidig inntak av andre sentraldempende midler som for eksempel benzodiazepiner eller opioider. Andre etanoleffekter som kan gi symptomer er vasodilatasjon med hypotermi, hypoglykemi og elektrolyttforstyrrelser med kramper. Ketoacidose, blødninger, hypotensjon og hjertearytmier kan også forekomme. Barn, eldre og svekkede personer tåler etanolforgiftning dårligere enn friske voksne, og trenger ekstra overvåking og oppfølging. Hos barn under ca. 5 år kan inntak av etanol >1 mL/kg gi alvorlige symptomer (24).

Serumkonsentrasjonsmåling av etanol (s-etanol) vil kunne indikere alvorlighet av forgiftningen, men verdiene må vurderes ut fra toleranse og klinisk presentasjon. Det er vanlig å angi s-etanol i promille (1 promille = 1 g/L = 22 mmol/L). Ved etanolverdier på 1 – 2 promille vil de aller fleste oppleve svekket tenkeevne, redusert innlæringskapasitet og psykomotorisk reduksjon. Det vil ofte kunne foreligge kvalme, brekninger, ustøhet, tretthet og døsighet. Ved verdier på 2 – 3 promille er det økende risiko for bevisstløshet, pustesvekkelse og i noen tilfeller pustestans. S-etanolverdier over 3 promille medfører høy risiko for pustestans og død, mens verdier over 4 promille vil være dødelig hos de aller fleste (25).

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

På grunn av store individuelle forskjeller i toleranse og sårbarhet for etanol vil enhver grense for når en gitt etanolkonsentrasjon kan representere en potensielt alvorlig forgiftning være arbitrær. Lave og negative prøvesvar kan også være av umiddelbar differensialdiagnostisk betydning. Vi har i vår interne kartlegging, og i drøftingen med ulike kliniske fagmiljøer, ikke kunnet komme frem til en allmenn anbefaling vedrørende varsling av s-etanol. Det blir av enkelte klinikere fremhevet at behandlingen av etanolintoksikasjon er symptomatisk, og at hvilken konsentrasjon som måles ikke fører til endringer av denne. Andre har uttrykt ønske om å bli varslet ved promille på 2,5, mens andre igjen synes dette er for lavt. Vi har fått innspill fra pediatere om ønske om varsling, men ikke noe entydig vedrørende hvor grensene skal gå.

Dersom det påvises etanol i blodprøven hos et barn under 5 år bør det alltid varsles. Utover dette har vi landet på at det må etableres lokale rutiner, med utgangspunkt i avtaler mellom laboratoriet og sykehusavdelingene.

## REFERANSER

24. Giftinformasjonen. Etanol - behandlingsanbefaling ved forgiftning. <http://www.helsebiblioteket.no/224201.cms> (Publisert: 3. oktober 2017).
25. Folkehelseinstituttet. Fakta om virkninger av alkohol på sentralnervesystemet og kroppen forøvrig. [www.fhi.no](http://www.fhi.no) (Publisert: 21. oktober 2013).

# ETYLENGLYKOL

Etylenglykol er en fargeløs, lite flyktig væske med søtlig smak. Mange produkter kan inneholde etylenglykol, men de viktigste er kjøle-, frost- og bremsevæsker. Dietylenglykol, trietylenglykol og etylenglykoletere er derivater av etylenglykol med lignende toksisitet (26).

Etylenglykol (og derivater) er i seg selv lite toksisk, men brytes ned til sure metabolitter som kan gi metabolsk acidose og flerorgansvikt hvor nyresvikt er mest fremtredende (26).

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Uomdannet etylenglykol gir eufori på lik linje med etanol. Etylenglykol nedbrytes av blant annet alkoholdehydrogenase og aldehyddehydrogenase til metabolitter som glykolaldehyd, glykolsyre, glykoxylsyre og oksalsyre. Metabolsk acidose utvikles på grunn av produksjon av sure metabolitter, hovedsakelig glykolsyre. Oksalsyre kan reagere med kalsium og danne kalsiumoksalatkrystaller, med symptomgivende hypokalsemi som resultat. Krystallene felles ut og er hovedårsaken til nyreskade, men bidrar også til skader i hjerne, lunge, myokard og pankreas. Andre metabolitter (glykolaldehyd, glykolsyre, glykoxylsyre) har en mer usikker patogenetisk betydning, men bidrar trolig også til utviklingen av de ulike organdysfunksjoner (26).

Toksisk dose for etylenglykol er ikke fastsatt. 5 – 10 mL for barn (omtrent 0,5 mL/kg) og ca. 30 mL for voksne kan gi moderat til alvorlig forgiftning. Systemisk toksisitet er ikke sannsynlig etter hudeksponering eller inhalasjon (26).

Dødelig dose er ikke kjent, men er hos ubehandlede pasienter ofte angitt til 100 mL for voksne eller 1 – 2 mL/kg. Pasienter har overlevd store doser etylenglykol (1 – 3 liter, s-etylenglykol 300 – 400 mmol/L) dersom de har fått rask behandling (26).

Symptomene på forgiftning kan være forsinket opp mot 24 timer ved samtidig inntak av etanol fordi etanol har høyere affinitet til alkoholdehydrogenase enn etylenglykol, og dermed også kan fungere som motgift. S-etanol må også måles ved etylenglykol-forgiftninger.

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

Positive prøvesvar på etylenglykol (og/eller eventuelle metabolitter) skal alltid varsles uten opphold. Negative prøvesvar kan også være av umiddelbar differensialdiagnostisk betydning, og varsling av slike bør vurderes inkludert i lokale rutiner.

## REFERANSER

26. Giftinformasjonen. Etylenglykol - behandlingsanbefaling ved forgiftning. <http://www.helsebiblioteket.no/224203.cms> (Publisert: 06. april 2017).

# FENOBARBITAL

Fenobarbital er et antiepileptikum i gruppen barbiturater. Primidon (ikke markedsført i Norge) tilhører samme gruppe, og er et prodrug som metaboliseres til fenobarbital. Barbiturater er GABA-agonister som påvirker kloridstrømmer, og gir en hyperpolarisering av nevronale membraner (27, 28). Fenobarbital gir sedativ, hypnotisk og antikonvulsiv effekt og er indisert ved behandling av GTK-anfall, myoklonier og fokale epilepsianfall. Bruken er imidlertid begrenset grunnet risiko for sentralnervøse bivirkninger.

I motsetning til de kort- og middelsvirkende barbituratene tiopental og pentobarbital, er fenobarbital langtidsvirkende og gir en mer langsom og langvarig effekt (flere døgn) etter inntak. Halveringstiden i plasma er 2 – 6 dager (27, 29).

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Terapeutisk referanseområde for fenobarbital ved epilepsi er veletablert: 50 – 130 µmol/L (30, 31). Ved behandling av status epilepticus kan høyere konsentrasjoner være nødvendig (32). Forekomst av bivirkninger øker ved høyere konsentrasjoner, men for mange av bivirkningene utvikles raskt toleranse. Bivirkninger kan likevel være et vedvarende problem, og konsentrasjoner opp mot 200 µmol/L vil hos de fleste pasienter gi uttalte forgiftningssymptomer. De vanligste er døsighet, konsentrasjonsvansker og svimmelhet, og i mer alvorlige tilfeller respirasjonsdepresjon og sirkulasjonssvikt – spesielt etter akutte inntak hos brukere som ikke har utviklet toleranse. Dødsfall er rapportert ved plasmakonsentrasjoner på ca. 330 µmol/L (27, 28, 29).

I internasjonal litteratur er det rapportert varslingsgrenser mellom 170 – 300 µmol/L (median 200 µmol/L) (28, 33), og i Norge 170 – 200 µmol/L (*intern kartlegging*).

Arbeidsgruppens anbefaling, basert på gjeldende praksis og oppdatert litteratursøk, er en varslingsgrense på 200 µmol/L.

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

≥ 200 µmol/L

## REFERANSER

27. Giftinformasjonen. Barbiturater - behandlingsanbefaling ved forgiftning. <http://www.helsebiblioteket.no/224359.cms> (Publisert: 09. desember 2014).
28. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Fenobarbital. <http://legemiddelhandboka.no/> (Sist oppdatert: 03. mars 2017).
29. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man 2011; 9th ed.: 1333.
30. Reimers A, Berg JA, Burns ML et al. Felles referanseområder for antiepileptika. Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137(12-13): 864-865.
31. 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: 1239- 76.
32. Wilmshurst JM, van der Walt JS, Ackermann S et al. Rescue therapy with high-dose oral phenobarbitone loading for refractory status epilepticus. J Paediatr Child Health 2010; 46(1-2): 17-22.
33. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. <http://reseptregisteret.no/Prevalens.aspx> (Lest: 9. november 2017).

# FENYTOIN

Fenytoin og fosfenytoin (prodrug som raskt omdannes til fenytion) er antiepileptika av gruppen hydantionderivater. Indikasjonsområder er epilepsi og anfallsprofylakse ved nevrokirurgiske inngrep. Fenytoin påvirker spenningsavhengige natriumkanaler. Biotilgjengeligheten er 70 – 100 %. Kinetikken til fenytoin er kompleks pga. variabel absorpsjon, høy proteinbinding, metningskinetikk og legemiddelinteraksjoner (31). Halveringstiden er svært variabel (8 – 60 timer), og årsaken er særlig metningskinetikk ved høye konsentrasjoner (34). Fri fraksjon øker ved høyere fenytoin-konsentrasjoner og ved lavt albuminnivå.

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Terapeutisk område for fenytoin er veletablert: 40 – 80 µmol/L (30). Høyere konsentrasjoner kan være nødvendig ved behandling av status epilepticus. Forgiftningssymptomer er nystagmus (svært vanlig), ataksi, tremor, hyperrefleksi, dobbeltsyn, svimmelhet, talevansker, agitasjon, eksitasjon, forvirring, hallusinasjoner, ansiktsrødme, iblant kvalme og brekninger, ufrivillige bevegelser, somnolens og kramper (35). Cerebellær atrofi er en fryktet komplikasjon ved kronisk overdosering, men svært sjelden ved akutt forgiftning. Fenytoin og fosfenytoin gitt raskt intravenøst kan gi opphav til hjertebivirkninger (36).

Ved serumkonsentrasjoner 80 – 120 µmol/L forventes lett, 120 – 160 µmol/L moderat, > 160 µmol/L alvorlig og > 200 µmol/L svært alvorlig forgiftning (34).

I internasjonal litteratur er det rapportert svært varierende varslingsgrenser og toksisitetsgrenser, med median rundt 100 – 120 µmol/L (2, 37, 38). Hos 94 personer innlagt med symptomer på fenytoinforgiftning ble serumkonsentrasjonen målt til 21,4 – 90 µg/mL (85-356 µmol/L) (39). Det er også beskrevet at alle pasienter får nystagmus over 80 µmol/L, mange får ataksi over 120 µmol/L og alle får ataksi over 160 µmol/L (31). Dagens varslingsgrenser i Norge er 100 – 150 µmol/L (*intern kartlegging*).

Arbeidsgruppens anbefaling, basert på gjeldende praksis, litteratursøk og fenytoins spesielle kinetikk med kraftig stigning i fri fraksjon ved høye konsentrasjoner, er at varslingsgrensen settes til 100 µmol/L.

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

≥ 100 µmol/L

### Referanser

34. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Forgiftninger: Fenytoin. <http://legemiddelhandboka.no/> (Sist oppdatert: 29. desember 2017).
35. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=1775, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1775> (Lest: 10. november 2017).
36. Lexicomp in UpToDate. Phenytoin: Drug information. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Søk: 10. november 2018).
37. Su M, Amitai A. Phenytoin poisoning. Version 13.0. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 07. september 2017).
38. Tillman J, Barth JH. A survey of laboratory 'critical (alert) limits' in the UK. *Ann Clin Biochem* 2003; 40 (Pt 2): 181-4.
39. Curtis DL, Piibe R, Ellenhorn MJ et al. Phenytoin toxicity: a review of 94 cases. *Vet Hum Toxicol* 1989; 31(2): 164-5.

# GENTAMICIN og TOBRAMYCIN

Gentamicin og tobramycin er begge aminoglykosidantibiotika. Aminoglykosider gir rask og bredspektrert baktericid effekt på aerobe bakterier. Aminoglykosidene viser en konsentrasjonsavhengig antibakteriell effekt og virker ved hemming av bakteriernes proteinsyntese, i tillegg en destabiliserende virkning på yttermembranen hos gramnegative bakterier. Gentamicin og tobramycin virker mot stafylokokker, inkludert de fleste betalaktamaseproduserende og meticillinresistente stammer og vanligvis også mot gramnegative intestinale stavbakterier (40).

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Ved behandlingstid lengre enn 3 dager anbefales måling av serumkonsentrasjoner for å sikre optimale konsentrasjoner under behandlingen og minimalisere risikoen for toksiske bivirkninger.

*Anbefalt serumkonsentrasjon ved dosering 1 gang daglig (41)*

Bunnkonsentrasjon («0-prøve»): < 0,5 mg/L.

Konsentrasjon 8 timer etter påbegynt infusjon: 1,5 – 4,0 mg/L.

*Anbefalt serumkonsentrasjon ved dosering 2 – 3 ganger daglig (41)*

Bunnkonsentrasjon («0-prøve»): < 2,0 mg/L.

Konsentrasjon 1 time etter påbegynt infusjon (maksimumsverdi): 6 – 12 mg/L.

Gentamicin og tobramycin er blant de mest toksiske antibiotika. Den baktericide effekten er konsentrasjonsavhengig slik at høy dosering gir økt behandlingseffekt, men også risiko for toksiske effekter. Flere risikofaktorer er forbundet med økt risiko for aminoglykosid-nefrotoksitet og ototoksitet, deriblant langvarig behandling (> 5 – 7 dager), dosering flere ganger daglig med toppkonsentrasjoner > 10 – 12 mg/L og ved bunnkonsentrasjoner > 2,0 mg/L (42 – 45).

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

Behandling med gentamicin og tobramycin foregår som hovedregel på sykehus der serumkonsentrasjonsmålinger inngår som en aktiv del av behandlingsregimet. Analyseresultater foreligger innen relativt kort tid og følges opp av behandlingsansvarlige. Det anses derfor ikke som nødvendig med særskilte varslingsrutiner.

### Referanser

40. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Aminoglykosider. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Publisert: 16. november 2016).
41. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus (Sist oppdatert: 08. januar 2018).
42. Decker BS, Molitoris BA. Manifestations of and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. Version 9.0. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 23. juni 2017).
43. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H et al. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. Crit Care 2012; 16(4): R136.
44. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Gentamicin. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 3. mars 2015).
45. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Tobramycin. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 22. januar 2014).

# ISOPROPANOL

---

Isopropanol brukes i for eksempel vindusspylervæske, frostvæske og som hånddesinfeksjonsmiddel. Isopropanol metaboliseres til aceton via alkoholdehydrogenase (46).

## *SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET*

Både isopropanol og aceton gir sentralnervøs hemming. Ruseffekt og toksisitet er omtrent dobbelt så stor som for etanol, og symptomene kan vare 2 – 4 ganger lenger enn ved forgiftning med etanol. Blodtrykksfall kan oppstå ved alvorlig forgiftning. Isopropanol kan gi systemiske effekter både ved peroralt inntak, hudeksponering og ved inhalasjon. Toksiske effekter vil vanligvis opptre 0,5 – 2 timer etter oralt inntak, og kan utvikles raskt (46).

Inntak av 0,5 mL/kg kan gi forgiftningssymptomer. Koma utvikles ofte når serumkonsentrasjonene av isopropanol overstiger 1 g/L (16,6 mmol/L). Serumkonsentrasjoner over 2 – 4 g/L (33,3 - 66,6 mmol/L) har ført til alvorlig CNS-depresjon. Kritisk dårlige pasienter har gjerne maksimale konsentrasjoner over 4 g/L (66,6 mmol/L), men fatale forløp er også sett ved lavere konsentrasjoner (46).

## *ANBEFALT VARSLINGSGRENSE*

Positive prøvesvar på isopropanol skal alltid varsles uten opphold. Negative prøvesvar kan også være av umiddelbar differensialdiagnostisk betydning, og varsling av slike bør vurderes inkludert i lokale rutiner.

## REFERANSER

46. Giftinformasjonen. Isopropanol - behandlingsanbefaling ved forgiftning. <http://www.helsebiblioteket.no/224189.cms> (Publisert: 19. oktober 2017).

# KARBAMAZEPIN

Karbamazepin er et antiepileptikum i gruppen karboksamidderivater. Effekten medieres trolig via blokkering av nevronale natriumstrømmer. Preparatet benyttes ved behandling av fokale og generaliserte tonisk-kloniske anfall, nevralgiske smerter, som krampeprofylakse ved alkoholabstinens, og ved manisk depressiv lidelse (47). Absorpsjonen etter oralt inntak er langsom, med toppkonsentrasjon etter inntil 12 og 24 timer for henholdsvis vanlige tabletter og depottabletter. Inntak av miksturformen gir toppkonsentrasjon etter ca. 2 timer. Karbamazepin metaboliseres via CYP3A4 til karbamazepin-10,11-epoksid, som er farmakologisk aktiv. Initiell halveringstid av uomdannet karbamazepin er 36 timer ved oppstart, og ved langtidsbehandling 16 – 24 timer som følge av autoinduksjon av leverenzymmer (47, 48).

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Terapeutisk referanseområde for karbamazepin ved epilepsi er veletablert: 15 – 45 µmol/L (30). Forekomst av bivirkninger øker ved høyere konsentrasjoner. Forgiftningsgrad hos voksne er klassifisert som milde ved 50 – 85 µmol/L, moderate over 100 µmol/L og alvorlige over 170 µmol/L (49). Hos barn kan en se forgifningssymptomer ved lavere konsentrasjoner enn hos voksne. Det er generelt en svakere korrelasjon mellom serumkonsentrasjon og forgifningssymptomer hos barn enn hos voksne (49, 50). Forgifningssymptomer inkluderer kvalme, svimmelhet, somnolens, dobbeltsyn, ataksi, uro, tremor, ufrivillige bevegelser, koma, respirasjonsdepresjon, elektrolyttforstyrrelser, sirkulasjonsforstyrrelser, arytmier og hjertestans. Nedsatt tarmmotorikk og mulig bezoardannelse kan føre til forsinket absorpsjon og forlenget forgifningsforløp (49).

Både karbamazepin og karbamazepin-10,11-epoksid kan bidra til toksisiteten (31, 49, 50). Måling av epoksidet er imidlertid kun indisert i spesielle situasjoner (31), og det er ikke etablert egne grenseverdier for serumkonsentrasjon. I internasjonal litteratur er det rapportert varslingsgrenser for karbamazepin på mellom 47 – 85 µmol/L (2, 3), og i Norge 45 – 80 µmol/L (*intern kartlegging*), med gjennomsnitt og medianverdi på ca. 60 µmol/L.

Arbeidsgruppens anbefaling, basert på gjeldende praksis og oppdatert litteratursøk, er en varslingsgrense på 60 µmol/L, hvor de fleste voksne vil ha milde forgifningssymptomer (49) og enkelte barn kan ha mer alvorlige symptomer (49, 50).

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

≥ 60 µmol/L

## REFERANSER

47. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Karbamazepin. <http://legemiddelhandboka.no/> (Sist oppdatert: 08. desember 2017).
48. Statens Legemiddelverk. Preparatsøk (SPC) Tegretol. <http://www.legemiddelsok.no/> (Sist oppdatert 9. januar 2015).
49. Giftinformasjonen. Karbamazepin - behandlingsanbefaling ved forgiftning. <http://www.helsebiblioteket.no/249723.cms> (Publisert: 23. juni 2016).
50. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man 2011; 9th ed.: 247.



# LITIUM

Virkningsmekanismen for litium er ikke klarlagt. Det er mulig at virkningen på biologiske membraner gjennom interaksjon med både natrium og kalium er den primære mekanismen, med videre innvirkninger på bl.a. monoamin-omsetning sekundært. Litium har en profylaktisk effekt mot både maniske og depressive faser av manisk depressiv sykdom. Litium skal da tilføres regelmessig. Litium har også en terapeutisk effekt mot manisk tilstand (51, 52).

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

På grunn av det smale terapeutiske vinduet til litium 0,5 – 0,8 – 1,2 mmol/L (målt 12 timer +/-1 time etter siste tablettinntak) kan noen pasienter få forgiftningssymptomer ved endringer i renal funksjon eller væske- og elektrolyttbalanse. Litium utskilles nesten utelukkende renalt og nedsatt GFR vil kunne føre til økt konsentrasjon av litium. Eldre pasienter har derfor en høyere risiko for forgiftning (51). Hos pasienter med lav s-natrium vil tubulær reabsorpsjon av litium øke, noe som kan føre til akkumulering av litium.

### *Grader av forgiftning hos voksne brukere (52, 53)*

Lett forgiftning: 1,5 – 2,5 mmol/L (også alvorlige symptomer (koma) er rapportert i dette konsentrasjonsområdet).

Moderat til alvorlig forgiftning: 2,5 – 3,5 mmol/L.

Alvorlig forgiftning: > 3,5 mmol/L.

### *Forgiftning hos voksne ikke-brukere med normal nyrefunksjon*

Alvorlig forgiftning: > 5 – 6 mmol/L.

Overdoseringer er alvorligere for faste brukere av litium enn for voksne ikke-brukere med normal nyrefunksjon. Alle brukere med mistanke om overdose bør til sykehus for å måle serumkonsentrasjonen. Risikofaktorer er bl.a. dehydrering, hjertesvikt, redusert nyrefunksjon og enkelte legemiddelinteraksjoner (ACE-hemmere, NSAID og tiazider).

Det finnes intet spesifikt antidot. Ved forgiftning bør litiumbehandling stanses umiddelbart og støttebehandling initieres. Ved alvorlig overdose er hemodialyse effektivt for å redusere litiumkonsentrasjonene (51 – 53).

Siden svært alvorlige forgiftninger (koma) er sett i området 1,5 – 2,0 mmol/L hos brukere, ansees det som klinisk relevant å varsle rekvirent ved konsentrasjoner >1,5 mmol/L, ettersom laboratoriet ofte ikke har informasjon om det dreier seg om en fast bruker eller et enkeltstående inntak (54).

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

≥ 1,5 mmol/L

### REFERANSER

51. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Litium. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 24. februar 2017).
52. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Litium. <http://legemiddelhandboka.no/> (Publisert: 22. desember 2015).
53. Giftinformasjonen. Litium - behandlingsanbefaling ved forgiftning. <http://www.helsebiblioteket.no/224365.cms> (Publisert: 04. juli 2014).
54. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man 2011; 9th ed.: 1206.

# METANOL

Metanol er en fargeløs, flyktig og lett brennbar væske med svak, stikkende lukt. Lukten er imidlertid vanskelig å gjenkjenne i væskeblandinger som vanligvis inntas. Foruten i illegal sprit brukes metanol i industrien, både i syntetiske reaksjoner og som løsemiddel. Metanol kan også inngå i kopieringsvæsker, bilprodukter og drivstoff til modellfly (55).

Forgiftninger med metanol er sjeldne, men når de forekommer er gjerne flere personer innblandet. Forgiftningene skjer ofte etter inntak av illegal sprit der metanol er tilsatt i ukjent konsentrasjon. Metanol kan også tas opp gjennom huden og ved inhalasjon, men slike forgiftninger er svært sjeldne (55).

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Metanol har relativt lav toksisitet i seg selv. Toksisiteten av metanol skyldes metabolitten maursyre. Metanol brytes først ned til formaldehyd via enzymet alkoholdehydrogenase (ADH). Formaldehyd nedbrytes raskt videre til maursyre, som så blir metabolisert til karbondioksid og vann ved hjelp av to folatavhengige enzymer. På grunn av lite folat hos mennesker vil dette hastighetsbestemmende trinnet langsomt føre til en opphopning av maursyre (55).

Maursyre gir metabolsk acidose og hemmer cytokromoksidase i mitokondrienes respirasjonskjede. Dette medfører anaerob metabolisme og laktacidose. Dette kommer i tillegg til den initiale acidosen som maursyren selv forårsaker. Synsnerven og basalgangliene er særlig følsomme for maursyrens toksiske effekter. Metanolforgiftninger kan derfor medføre blindhet og en parkinsonlignende tilstand (55).

1 g/kg kroppsvekt er vanlig angitt dødelig dose for metanol, selv om den er noe usikker. Utfallet av forgiftningen er i stor grad avhengig av hvor raskt adekvat behandling igangsettes og grad av metabolsk acidose. Minste dose som skal til for å gi permanente synsskader er ukjent (55). Samtidig inntak av etanol kan forsinke symptomutviklingen fordi etanol har høyere affinitet til alkoholdehydrogenase enn metanol, og dermed også kan fungere som motgift. S-etanol må også måles ved metanolforgiftninger.

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

Positive prøvesvar på metanol (og/eller eventuelle metabolitter) skal alltid varsles uten opphold. Negative prøvesvar kan også være av umiddelbar differensialdiagnostisk betydning, og varsling av slike bør vurderes inkludert i lokale rutiner.

## REFERANSER

55. Giftinformasjonen. Metanol - behandlingsanbefaling ved forgiftning. <http://www.helsebiblioteket.no/224169.cms> (Publisert: 06. april 2017).

# METOTREKSAT

Metotreksat er en antimetabolitt og en analog til folsyre (56). Legemiddelet hemmer enzymet dihydrofolatreduktase, som resulterer i redusert DNA-syntese og celledeling. Metotreksat har også betydelig antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt gjennom sine effekter på betennelsesceller og immunceller (57).

Legemiddelet brukes i høye doser til behandling av en rekke onkologiske tilstander. Effekten reverseres ved å gi folsyre etter gitte protokoller. Lavdosert metotreksat brukes bl.a. ved særlig refraktære tilfeller av psoriasis/psoriartritt, revmatoid artritt og polymyositt.

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

I onkologisk behandling brukes serumkonsentrasjonsmålinger aktivt og folsyredosene justeres ut fra disse. Tidlige studier av legemiddelet indikerer at det er høy risiko for toksiske virkninger på beinmarg og gastrointestinale slimhinner dersom serumkonsentrasjonene er 5 – 10 µmol/L 24 timer etter dosering, 0,9 – 1,0 µmol/L etter 48 timer og 0,1 µmol/L etter 72 timer (58 – 60).

Målingene vil rekvireres av sykehuspersonell som en del av en aktiv oppfølging av en pasient. Det vil i praksis ikke gå lang tid før svaret foreligger hos rekvirenten og konsentrasjonen som måles må sees i lys av den kliniske konteksten. Dersom det likevel er ønskelig å praktisere én konkret varslingsgrense, bør denne settes ved en konsentrasjon som i alle tilfeller har et toksisk potensiale (10 µmol/L).

Ved lavdosebehandling doseres metotreksat én gang per uke. 95 % av tilført legemiddel vil være metabolisert etter 24 timer (61). Det er en kjent risiko for at metotreksat doseres feil (62). I lavdosebehandling monitoreres ikke serumkonsentrasjoner regelmessig, og det foreligger kun enkelte studier som har sett på dette (61, 63, 64). Med bakgrunn i disse synes toksiske effekter å være assosiert med konsentrasjoner  $\geq 1$  µmol/L målt 2 timer etter peroralt inntak, nær tidspunkt for forventet C<sub>max</sub>. Det foreligger imidlertid ikke litteratur som beskriver bunnkonsentrasjoner, og det rekvireres kun et fåtall slike prøver i Norge hvert år. I de fleste prøvene er det knapt målbare konsentrasjoner. Etter en gjennomgang av hvilke verdier som måles i praksis, og metotreksat sin elimineringskinetikk etter peroralt inntak, settes grensen til 0,1 µmol/L.

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

Onkologisk indikasjon:  $\geq 10$  µmol/L

Ved dosering én gang per uke:  $\geq 0,1$  µmol/L

### REFERANSER

56. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Metotreksat. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 14. april 2016).
57. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Metotreksat. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Publisert: 08. desember 2015).
58. LaCasce AS. Therapeutic use and toxicity of high-dose methotrexate. Version 27.0. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 02. november 2016).
59. Dahl O, Lehne G et al (red). Medikamentell kreftbehandling - Cytostatikaboken 2016; 8. utg.: 234.
60. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man 2011; 9th ed.: 1050.
61. Bannwarth B, Pehourcq F, Schaeverbeke T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clin Pharmacokinet 1996;30:194-210.
62. Aa E, Spigset O. Metotreksat doseres ofte feil. [www.relis.no](http://www.relis.no). Publisert: 29. september 2011.
63. Gilani ST. Adverse Effects of Low Dose Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan 2012, Vol. 22 (2): 101-104. (PubMed)
64. Schulz M et al. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. Crit Care. 2012; 16(4): R136. (PubMed)

# PARACETAMOL

Paracetamol har analgetisk og antipyretisk virkning (65, 66). Den analgetiske effekten medieres via sentrale og perifere mekanismer, som bl.a. inkluderer svak COX-2-hemming og stimulering av serotonerg smertehemming. Den antipyretiske effekten skjer ved påvirkning på varmereguleringscenteret i hypothalamus. I motsetning til acetylsalisylsyre og NSAIDs påvirker ikke paracetamol blodplateaggregasjonen i nevneverdig grad og skader ikke ventrikkelslimhinnen.

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Det er ikke vanlig å bruke serumkonsentrasjonsmålinger til monitorering av paracetamol-behandling, men det brukes aktivt ved mistenkte overdoseringer (67, 68). Symptomer på overdosering første døgn er få. Anoreksi, kvalme og oppkast kan forekomme. Innen 1,5 døgn starter vanligvis tegn på leverskade som smerter i øvre mageregion, økning i ALAT/ASAT, INR og bilirubin. Innen 3 – 4 døgn skjer utvikling av maksimal levertoksisitet: Leverkoma, koagulasjonsforstyrrelser og hypoglykemi. Akutt nyresvikt kan forekomme.

Måling av s-paracetamol er først og fremst nyttig etter akutte enkeltinntak. Det er anbefalt å måle s-paracetamol 4 timer etter inntak, eller så snart som mulig etter dette. Prøver tatt tidligere enn 4 timer etter inntak er ikke egnet til å forutsi toksisitet, fordi serumkonsentrasjonen fortsatt kan stige.

Det er utarbeidet et nomogram for vurdering av om en målt paracetamolkonsentrasjon gir indikasjon for behandling med antidot (67, 68). Nomogrammet kan brukes etter akutte enkeltinntak der man kjenner inntakstidspunktet. Antidot vil forhindre leverskade dersom det gis innen 8 timer etter inntaket. Vi har forespurt kliniske fagmiljøer og fått tilbakemelding om at serumkonsentrasjonsmålingene som regel brukes til å avslutte behandling med antidot, ikke til å initiere den. En hurtig varsling er i slike tilfeller ikke av stor betydning. Klinikere beskriver imidlertid også situasjoner der anamnesen avdekker intoksikasjon uten at paracetamol blir mistenkt. I slike tilfeller vil det være essensielt å komme i gang med behandling med antidot så raskt som mulig, og varsling kan være til hjelp. En fornuftig grense kan være 500 µmol/L. Dette er behandlingsgrensen ved 8 timer ifølge nomogrammet, altså fortsatt innenfor «behandlingsvinduet» hvor man forventer god effekt av antidot.

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

≥ 500 µmol/L

## REFERANSER

65. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Paracet. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 03. oktober 2017).
66. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Paracetamol. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Publisert: 05. januar 2016).
67. Giftinformasjonen. Paracetamol - behandlingsanbefaling ved forgiftning. Utfyllende informasjon. <http://www.helsebiblioteket.no/224313.cms> (Publisert 10. mars 2017).
68. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man 2011; 9th ed.: 10.

# SALISYLSYRE

Salisylater er en fellesbetegnelse på legemidler som inneholder derivater av salisylsyre (69, 70). Det finnes mange ulike salisylatforbindelser. Av størst farmakologisk betydning er acetylsalisylsyre. Dette er en substans med antitrombotisk og analgetisk effekt. Hovedbruksområdet er nå antitrombotisk. Etter absorpsjon vil de fleste salisylater hydrolyseres til salisylsyre, som er årsak til forgifningsymptomene.

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Det er ikke vanlig å bruke serumkonsentrasjonsmålinger til monitorering av behandling med salisylsyrepreparater, men det brukes aktivt ved mistanke om overdosering (71, 72). Flytende preparater vil gi symptomer raskt (ofte innen 2 timer), mens tabletter med acetylsalisylsyre kan gi symptomdebut etter mange timer. Det kan ta inntil 8 – 10 timer før salisylsyre kan påvises i serum etter store inntak av enterotabletter, og inntil 60 timer før toppkonsentrasjonen i serum nås. Det er anbefalt å måle serumkonsentrasjonen hver 4. time ved overdoseringer, eller oftere hvis pasienten sin kliniske tilstand tilsier det. Konsentrasjonen bør følges til den er synkende og pasienten er i klinisk bedring. Hos asymptomatiske pasienter bør serum-konsentrasjonen følges i minst 12 timer.

### Grader av forgiftning\* (71, 72)

Lett forgiftning: Voksne: 1,5 – 3,5 mmol/L, barn: < 2,5 mmol/L.

Moderat forgiftning: Voksne: 3,5 – 4,5 mmol/L, barn: 2,5 – 3,5 mmol/L.

Alvorlig forgiftning: Voksne: 4,5 – 6,0 mmol/L, barn: 3,5 – 5,0 mmol/L.

Svært alvorlig forgiftning: Voksne > 6,0 mmol/L, barn: > 5,0 mmol/L.

### Indikasjon for alkalisering av urin

Voksne: > 4 mmol/L, barn: > ca. 3,5 mmol/L.

### Indikasjon for hemodialyse

Voksne: > 6 mmol/L (> 5 mmol/L ved nyresvikt), barn: > 5 mmol/L (> 4 mmol/L ved nyresvikt).

Det vurderes som klinisk relevant at rekvirenten raskt blir varslet ved konsentrasjoner som kan gi indikasjon for alkalisering av urin.

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

Voksne:  $\geq 4$  mmol/L

Barn:  $\geq 3,5$  mmol/L

\*barn < 12år. Små barn (spesielt barn < 4 år) er mer følsomme for salisylater enn større barn og voksne, og kan raskt utvikle metabolsk acidose, hypoglykemi og CNS-påvirkning.

## REFERANSER

69. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Acetylsalisylsyre. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 15. april 2016).
70. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Acetylsalisylsyre. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Publisert: 10. juni 2016).
71. Giftinformasjonen. Salisylater - behandlingsanbefaling ved forgiftning. <http://www.helsebiblioteket.no/224307.cms> (Publisert: 27. juni 2017).
72. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man 2011; 9th ed.: 20.

# TAKROLIMUS

Takrolimus er et immunsuppressivum av typen kalsineurinhemmer, som forlenger overlevelsen ved allogene organtransplantater av hjerte, nyre, pankreas, lever, tynntarm eller lunge. Effekt og bivirkninger samsvarer de man ser under behandling med ciklosporin, men takrolimus er ca. 40 ganger mer potent (73). Farmakokinetikken avhenger bl.a. av CYP3A5-genotype, nyrefunksjon, tarmfunksjon og hvilken takrolimus-formulering pasienten inntar.

## BLODKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Terapeutisk konsentrasjonsområde varierer avhengig av indikasjon og særlig tid etter transplantasjon. Generelt terapeutisk konsentrasjonsområde for bunnkonsentrasjoner i blod (C<sub>0</sub>) er 4 – 12 µg/L (74). Det skilles mellom standard protokoll og immunologisk høyrisiko protokoll, hvor sistnevnte krever kraftigere immunsuppressjon.

Toksisk konsentrasjon er ikke vel definert og det er begrenset erfaring med akutt overdosering (75). Akkumulering av takrolimus og metabolitter under terapeutisk bruk, for eksempel grunnet interaksjoner, er assosiert med generelle bivirkninger som hodepine, kvalme, diare og synsforstyrrelser (76). Som for ciklosporin er det mindre aktuelt å sette en øvre akutt varslingsgrense. For lav konsentrasjon av takrolimus i blod gir økt fare for akutt avstøtning av transplantatet. Denne risikoen øker dess lavere konsentrasjonen er, og varigheten av subterapeutisk fase (77). Arbeidsgruppen er derfor av den oppfatning at det er mest rasjonelt å sette en varslingsgrense under laveste terapeutiske konsentrasjon. Datagrunnlaget for fastsettelse av en eksakt nedre varslingsgrense er mangelfullt. En pragmatisk tilnærming ble da å ta hensyn til maksimalt teoretisk analyseavvik for målinger lavt i terapiområdet, samt gjeldende praksis ved enkeltlaboratorier. Etter en samlet vurdering anbefaler vi derfor en grense på 3 µg/L.

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

≤ 3 µg/L

## REFERANSER

73. Norsk legemiddelhandbok. Takrolimus. <http://legemiddelhandboka.no/> (Sist endret: 13. mars 2018).
74. Vikse BE. Norsk nyremedisinsk forening. <http://www.nephro.no/index.html> (Lest: 13. juli 2018).
75. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Advagraf. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 19. juli 2018).
76. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man 2011; 9th ed.: 1605.
77. Hardinger K, Megee CC. Therapeutic use and toxicity of high-dose methotrexate. Version 24.0. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 25. april 2018).

# TEOFYLLIN

Teofyllin sin virkningsmekanisme er delvis kjent. Legemiddelet hemmer fosfodiesteraser og er en adenosin reseptor antagonist, som gir relaksasjon av bronkial glatt muskulatur og øker mukociliær clearance. Positiv inotropi, vasodilatasjon og sentralstimulerende effekter er eksempler på ekstrapulmonale effekter ved teofyllin-behandling (78). Legemiddelets tradisjonelle bruksområder er astma bronkiale, kronisk obstruktiv lungesykdom og apné og bradykardi hos premature (78, 79). Ved astmabehandling foretrekkes nå andre legemidler slik som beta2-agonister, grunnet generelt bedre effekt og lavere bivirkningsrisiko sammenlignet med teofyllin. Teofyllin metaboliseres via CYP1A2 til aktiv metabolitt, og ca. 10 % utskilles umetabolisert renalt. Halveringstiden er 4 – 9 timer hos voksne, men kortere hos barn og storrøykere (78, 79).

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Reversering av akutt bronkokonstriksjon krever oftest serumkonsentrasjon over 55 µmol/L, mens 25 – 50 µmol/L kan være tilstrekkelig i vedlikeholdsbehandling (78). Primærformålet med monitorering er å unngå overdosering. Prøvetaking anbefales ved tidspunkt for forventet C<sub>max</sub> (80), 1 – 3 eller 4 – 6 timer etter oralt inntak av hhv. hurtigoppløselig tablett og depottablett (80, 81). Konsentrasjoner over 110 µmol/L hos voksne er forbundet med milde bivirkninger, slik som kvalme. Økende konsentrasjoner gir økende risiko for livstruende tilstander som arytmier og epileptiforme kramper (78, 81). Ved akutt forgiftning er alvorlighetsgrad klassifisert som lett ved konsentrasjoner i intervallet 110 – 220 µmol/L, moderat mellom 220 – 550 µmol/L og alvorlig over 550 µmol/L (79).

Dødsfall er beskrevet ved konsentrasjoner lavere enn 140 – 160 µmol/L hos risikopasienter (79, 82), men langt høyere konsentrasjoner er også beskrevet ved ikke-letale intoksikasjoner (82). Risikofaktorer for alvorlige forgiftninger er alder under 6 måneder eller over 65 år, iskemisk hjertesykdom, alvorlig kronisk lungesykdom og kronisk overdosering (79).

Ved norske laboratorier praktiseres grenser mellom 110 og 130 µmol/L, og i USA mellom 110 – 220 µmol/L (20 og 40 µg/mL) (3). Arbeidsgruppen mener det bør tas hensyn til at de fleste brukere av teofyllin trolig tilhører en risikogruppe. Vi anbefaler derfor laveste dokumenterte toksiske konsentrasjon som varslingsgrense (3, 43, 78, 82).

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

≥ 110 µmol/L

## REFERANSER

78. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Teofyllin og teofyllinsalter. <http://legemiddelhandboka.no/> (Sist oppdatert: 19. mai 2016).
79. Giftinformasjonen. Teofyllin - behandlingsanbefaling ved forgiftning. <http://www.helsebiblioteket.no/247371.cms> (Publisert: 07. mars 2016).
80. Brørs O. Plasmakonsentrasjonsanalyse av legemidler med immunologiske metoder. Tidsskr Nor Legeforen 2000; 120: 2427-9.
81. Farmakologiportalen. Teofyllin. [www.farmakologiportalen.no/content/713/Teofyllin](http://www.farmakologiportalen.no/content/713/Teofyllin) (Sist oppdatert: 21. november 2015).
82. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man 2011; 9th ed.: 1659.

# VALPROAT

Valproat er indisert ved forskjellige former for epilepsi og mani ved bipolar lidelse. Valproat er førstevalgsbehandling ved generaliserte epilepsier. Virkningsmekanismen er ikke klarlagt, men antas å være via påvirkning av natriumstrømmen gjennom den nevronale cellemembranen og effekt på GABAerg transmisjon (83, 84).

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

I terapeutisk område er vanligvis ca. 80 – 90 % av valproat bundet til plasmaproteiner. Ved måling av s-valproat analyseres totalkonsentrasjonen. Fordi valproat utviser metningskinetikk for proteinbinding, er det ikke et lineært forhold mellom totalkonsentrasjon og fri konsentrasjon. Fri fraksjon øker ved høyere valproat-konsentrasjoner, ved lavt albuminnivå og/eller ved bruk av interagerende legemidler med høy grad av proteinbinding som fortrenger valproat fra albumin (NB små barn, eldre, gravide) (85).

I en korttidsstudie ble det funnet at valproatkonsentrasjoner høyere enn 866 µmol/L var assosiert med økt forekomst av bivirkninger som kvalme, oppkast og sedasjon (86). I en kasusrapport utviklet to pasienter CNS-påvirkning med økende grad av søvnighet, apati, tilbaketrekking, irritabilitet, rastløshet, hyperaktivitet og kramper etter 6 måneders bruk av valproat. Begge hadde serumkonsentrasjoner i overkant av referanseområdet, på hhv. 783 µmol/L og 830 µmol/L (87). Første symptomer på lett forgiftning er søvnighet og uklarhet, oppkast, diare, og uro (88). Ved alvorlig forgiftning sees koma og kramper, sirkulasjonssvikt, respirasjonsdepresjon, hjerneødem, hyperammonemi, reversibel leukopeni og nyre- og leverpåvirkning.

Lette forgiftningssymptomer ses ved konsentrasjoner høyere enn 700 µmol/L (100 mg/L), mens konsentrasjoner høyere enn 900 µmol/L (129 mg/L) kan gi opphav til mer uttalte forgiftningssymptomer (88). Konsentrasjoner høyere enn 3000 µmol/L (429 mg/L) kan gi alvorlig forgiftning (88). I en TDM-anbefaling foreslås varslingsgrense på 866 µmol/L (125 mg/L) for valproat (2). Arbeidsgruppens anbefaling, basert på gjeldende praksis og oppdatert litteratursøk, er en varslingsgrense på 900 µmol/L, hvor de fleste pasienter vil oppleve forgiftningssymptomer.

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

≥ 900 µmol/L

### Referanser

83. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Valproat. <http://legemiddelhandboka.no/> (Sist oppdatert: 28. november 2017).
84. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Orfiril (Sist oppdatert: 07. juni 2017).
85. Johannessen Landmark C, Burns ML, Baftiu A et al. Pharmacokinetic variability of valproate in women of childbearing age. *Epilepsia* 2017; 58: e142-e146.
86. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 765-70.
87. Chadwick DW, Cumming WJK, Livingstone I et al. Acute Intoxication with Sodium Valproate. *Ann Neurol* 1979; 6: 552-3.
88. Giftinformasjonen. Valproat - behandlingsanbefaling ved forgiftning. <http://www.helsebiblioteket.no/252070.cms> (Publisert: 08. desember 2016).



# VANKOMYCIN

Vankomycin er et glykopeptidantibiotikum. Glykopeptider gir baktericid virkning gjennom å hemme celleveggsyntesen på et tidligere stadium enn betalaktamantibiotika. Vankomycin virker mot grampositive bakterier inkludert enterokokker og meticillinresistente stafylokokker (89).

## SERUMKONSENTRASJONER OG TOKSISITET

Vankomycin må administreres parenteralt for å oppnå systemisk effekt (89). Ved parenteral administrasjon er regelmessig måling av serumkonsentrasjoner av vankomycin viktig for å sikre optimale konsentrasjoner under behandlingen og minimalisere risikoen for toksiske bivirkninger. Ifølge «Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus» bør konsentrasjonsmålinger gjøres ved redusert nyrefunksjon og samtidig bruk av aminoglykosider, cicklosporin og amfotericin, ved hemofiltrasjon/dialyse og ved alvorlige infeksjoner (41).

Det anbefales å måle kun bunnkonsentrasjon, som bør være 15 – 20 mg/L ved alvorlige infeksjoner (41, 90, 91).

Høy bunnkonsentrasjon er vesentlig for å oppnå klinisk effekt, men gir også økt risiko for bivirkninger og toksiske effekter. Risikofaktorer for nefrotoksitet er redusert nyrefunksjon, lang behandlingstid (> 3 uker), høye steady-state bunnkonsentrasjoner og samtidig bruk av andre nefrotoksiske legemidler som aminoglykosider (41, 90, 91).

## ANBEFALT VARSLINGSGRENSE

Behandling med vankomycin foregår som hovedregel på sykehus der serumkonsentrasjonsmålinger rekvireres som en aktiv del av behandlingsregimet. Analyseresultater foreligger innen relativt kort tid og følges opp av behandlingsansvarlige. Det anses derfor ikke som nødvendig med særskilte varslingsrutiner.

### Referanser

89. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Vankomycin. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Publisert: 7. juni 2017).
90. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Vankomycin. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 29. september 2017).
91. Drew RH, Sakoulas G. Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults. Version 36.0. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 04. desember 2017).