Måling av karbamazepin og metabolitten karbamazepinepoksid

Skrevet av: Cecilie Johannessen Landmark og Svein I Johannessen,

Seksjon for klinisk farmakologi, SSE, Avd for farmakologi, og Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo universitetssykehus

Rutinemessig anbefales TDM for oppfølging av karbamazepin pga uforutsigbart forhold mellom dose og serumkonsentrasjon, smalt terapeutisk område og mange klinisk signifikante interaksjoner, slik at dosen kan individualiseres. Pga. relativt kort halveringstid, er det viktig å standardisere prøvetakingstidspunktet, medikamentfastende om morgenen (Johannessen & Johannessen Landmark, 2008, Patsalos et al., 2008).

Epoksidet er farmakologisk aktivt og ekvipotent til karbamazepin (Strandjord & Johannessen, 1980, Tomson et al., 1990, Patsalos & Berry, 2013). Karbamazepin-epoksidkonsentrasjoner kan variere mellom 10-50 % av karbamazepin (Johannessen et al., 1976, Bertilsson & Tomson, 1986) men er vanligvis mellom 5-15 % (Patsalos & Berry, 2013, Reimers et al., 2018). Men, det er ikke et konstant forhold mellom konsentrasjonen av epoksidet og karbamazepin, ratioen varierer i løpet av dagen hos den enkelte pasient og er avhengig av komedikasjon (Johannessen et al., 1976). Måling av epoksidet er ikke indisert for rutinemålinger (Johannessen & Johannessen Landmark, 2008), men ved mistanke om bivirkninger ved serumkonsentrasjoner innenfor referanseområdet av karbamazepin kan det derimot være nyttig.

Øvre grense av referanseområdet for metabolitten hos pasienter med kombinasjonsbehandling kan være rundt 34 µmol/L, men noen pasienter rapporterer forbigående CNS-relaterte bivirkninger som svimmelhet ved konsentrasjoner under denne grensen (Patsalos et al., 1985).

I de fleste studier er epoksidet av karbamazepin ikke målt (Patsalos et al., 2008). Det er ikke ytterligere beskrevet i ILAE guidelines (Patsalos et al. 2008) om eller hvordan epoksidet evt skal følges opp, men det står at en fordel ved å måle karbamazepin ved bruk av HPLC fremfor immunologiske metoder, er at man samtidig kan måle metabolitter. Det må ikke forveksles med at karbamazepin og epoksidet slås sammen. Ved bruk av uspesifikke immunologiske metoder vil man ikke kunne skille karbamazepin og epoksidet og dermed få en unaturlig høy verdi for summen av disse to som ikke kan relateres til referanseområdet for karbamazepin.

I den senere tid har vi oppsummert dette slik: Karbamazepin-epoksidet blir målt separat ved flere laboratorier i Europa på spesielle indikasjoner. Konsentrasjonen av epoksidet er svært variabel og også avhengig av komedikasjon, men er vanligvis 5-15 % av moderstoffet (Reimers et al., 2018).

Referanser:

Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide. An update. Clin Pharmacokinet. 1986 May-Jun;11(3):177-98.
Johannessen SI, Landmark CJ. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. Expert Rev Neurother. 2008 Jun;8(6):929-39.

Johannessen SI, Gerna M, Bakke J, Strandjord RE, Morselli PL.CSF concentrations and serum protein binding of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in epileptic patients. Br J Clin Pharmacol. 1976 Aug;3(4):575-82.

Patsalos PN, Berry DJ.Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. Ther Drug Monit. 2013 Feb;35(1):4-29.

Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. 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 Jul;49(7):1239-76.

Patsalos PN, Stephenson TJ, Krishna S, Elyas AA, Lascelles PT, Wiles CM. Side-effects induced by carbamazepine-10,11-epoxide. Lancet. 1985 Dec 21-28;2(8469-70):1432.

Reimers A, Berg JA, Burns ML, Brodtkorb E, Johannessen SI, Johannessen Landmark C.
Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. Drug Des Devel Ther. 2018 Feb 8;12:271-280.

Strandjord RE, Johannessen SI. Single-drug therapy with carbamazepine in patients with epilepsy: serum levels and clinical effect. Epilepsia. 1980 Dec;21(6):655-52.

Tomson T, Almkvist O, Nilsson BY, Svensson JO, Bertilsson L. Carbamazepine-10,11-epoxide in epilepsy. A pilot study. Arch Neurol. 1990 Aug;47(8):888-92.