

## Referanseområdet

Referanseområdet er ment som en veiledning til hvilket nivå serumkonsentrasjonen av det målte legemiddelet bør være i. For noen legemidler er referanseområdet veldefinert, det vil si at en har gjort kliniske studier der en har sett på sammenhengen mellom målt serumkonsentrasjon og effekt, bivirkninger og eventuelt utkomme på lang sikt. Eksempler på legemidler der referanseområdet er relativt godt definert er digitalisglykosider, litium og en del antiepileptika. Vi definerer da referanseområdet som et *anbefalt* referanseområde, terapeutisk område eller terapiområde. Det er viktig å være klar over at for enkelte tilstander, eller for enkelte pasienter, kan det være riktig å avvike fra dette referanseområdet, eventuelt holde serumkonsentrasjonen i øvre eller nedre del av referanseområdet. For andre legemidler er referanseområdet dårligere definert- det bygger på serumkonsentrasjonsmålinger gjort hos pasienter som får standard doser av legemidlet eller på farmakokinetiske betraktninger, men sammenhengen mellom serumkonsentrasjon og effekt er dårligere undersøkt. Vi definerer da referanseområdet som *veiledende*, og analysesvaret må i enda større grad sammenholdes med observert effekt og pasientens kliniske profil.

For noen legemidler gjelder referanseområdet for summen av legemidlet og legemidlets aktive omdannelsesprodukt (metabolitt). Grunnen til dette er at for disse legemidlene står omdannelsesproduktet for en del av effekten. Fordi det vil variere fra person til person hvor raskt en omdanner legemidlet til omdannelsesprodukt, vil det gi et feilaktig bilde av mengden av aktive stoffer i blodet om en bare måler selve legemidlet, og vi måler og vurderer derfor både legemiddel og omdannelsesproduktet.

En forutsetning for å si om serumkonsentrasjonen er i referanseområdet eller ikke, er at serumprøven er tatt på riktig tidspunkt. Det er fordi referanseområdet bygger på verdier tatt på et gitt tidspunkt. I de aller fleste tilfeller er dette 12-24 timer etter inntak av siste medikamentdose. Det dreier seg altså om bunnkonsentrasjoner (trough-verdier), eller såkalt *medikamentfastende* verdier. For noen legemidler gjelder andre, spesifikke prøvetakingstidspunkt, slik som for smertestillende legemidler og enkelte ADHD-legemidler. Hvor lang tid det må gå mellom inntak av siste dose og blodprøvetaking står opplyst på rekvisisjonen. Hvis ikke annet er opplyst, skal prøven tas 12-24 timer etter inntak av siste dose. Det er viktig at rekvirent oppgir både tidspunkt for inntak av siste dose og for prøvetaking på rekvisisjonen, slik at laboratoriet får bekreftet at prøven er tatt korrekt.

For legemidler som administreres som intramuskulære depotinjeksjoner er det viktig at prøven til serumkonsentrasjonsmåling tas like før neste dose, slik at en også her får målt bunnkonsentrasjonen.

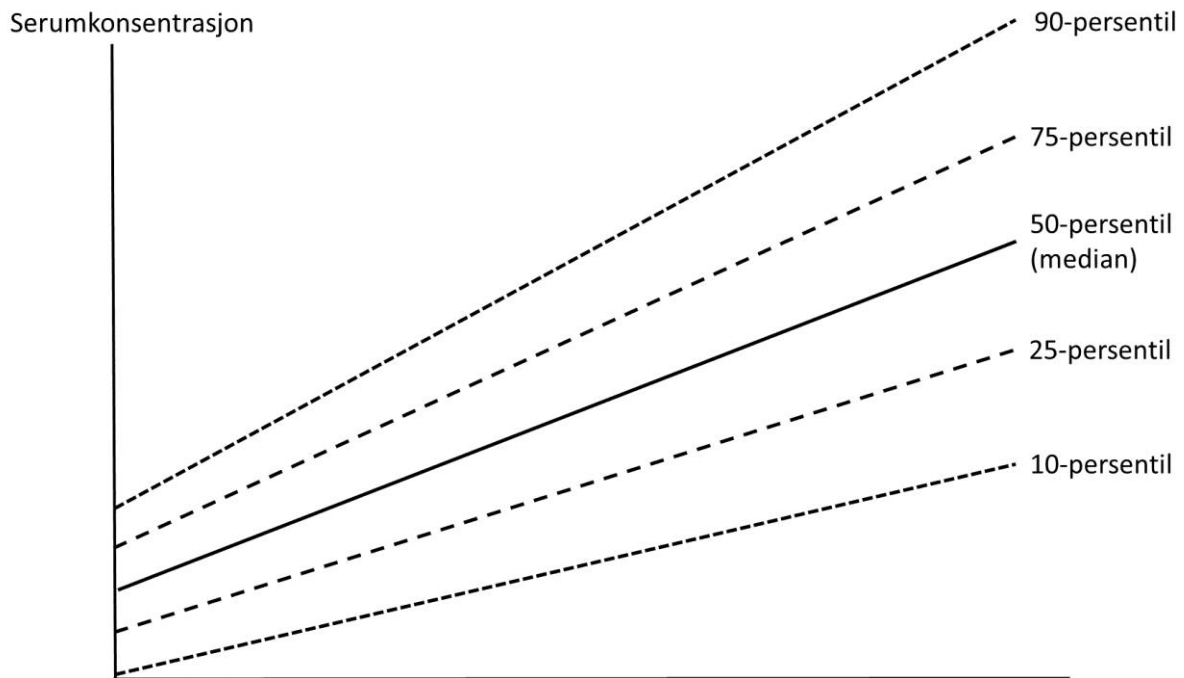
For enkelte legemidler, slik som teofyllin, kan både topp- og bunnkonsentrasjon være interessant for rekvirenten. I slike tilfeller er det ekstra viktig å skrive på rekvisisjonen når siste medikamentdose ble inntatt.

## Beskrivelse av serumkonsentrasjonen sett i forhold til dose

Om en gir et utvalg mennesker samme dose av et legemiddel, vil det være stor variasjon i den konsentrasjonen de vil få av legemidlet i blod. Dette kan skyldes interindividuelle variasjoner i farmakokinetikken (absorpsjon, distribusjon, metabolisme og ekskresjon), interaksjoner med andre legemidler, eller manglende etterlevelse (prøvegiver tar mer eller mindre av legemidlet enn avtalt). Når vi vurderer et analysesvar ser vi på forholdet mellom serumkonsentrasjon og dose gitt legemiddel i prøven ved å beregne såkalt «konsentrasjon/dose-ratio» (C/D-ratio). Vi sammenholder så resultatet med et referansemateriale. Hvis C/D-ratioen ligger mellom 25- og 75-persentilen sier vi at det er *godt* eller *rimelig* samsvar mellom serumkonsentrasjon og dose. Om den ligger mellom 25 og 10-persentilen sier vi at den ligger i *nedre* del av området. Om den ligger under 10-persentilen sier

## Avdeling for klinisk farmakologi

vi at serumkonsentrasjonen er *lav* i forhold til dose. Hvis den er mellom 75 og 90-persentilen sier vi at den ligger i *øvre* del av området, mens hvis serumkonsentrasjonen er over 90-persentilen i forhold til dose sier vi at den er *høy*. Hvis en prøvegiver har høy serumkonsentrasjon i forhold til dose kan dette skyldes at vedkommende bryter legemidlet saktere ned, for eksempel fordi han eller hun er eldre, eller bruker et annet legemiddel som hemmer nedbrytningen av legemidlet. Ved en doseøkning vil en kunne forvente en større økning i serumkonsentrasjon hos denne personen enn om en øker dosen like mye hos en person med lav C/D-ratio.



## Barn

De referanseområdene vi oppgir er i stor grad basert på forhold hos voksne. Dette bør en ta hensyn til når en vurderer resultatet av serumkonsentrasjonsmålinger hos barn. En må forholde seg til referanseområder spesifikke for barn oppgitt i referanselitteratur der slike finnes. Barn har annerledes farmakokinetikk enn voksne og den forandrer seg også raskt med barnets alder. Det er derfor vanskelig å ha et stort nok referansemateriale til å kunne vurdere forholdet mellom serumkonsentrasjon og dose. Vi gjør av den grunn i all hovedsak ikke dette.