

LÄKEMEDELSANALYS VÄRDEFULL VID EPILEPSIBEHANDLING

Det har sedan i slutet av 1960-talet varit möjligt att styra läkemedelsbehandlingen med hjälp av koncentrationsbestämning, s k terapistyrning genom läkemedelsanalys. Behandlingen av epilepsi är ett av de viktigaste applikationsområdena. Introduktionen av läkemedelsanalys har betecknats som det viktigaste framsteget inom epilepsibehandlingen under hela 1960- och 70-talen.

Dock har det rutinmässiga utnyttjandet av koncentrationsbestämningar kritiserats och nyttan ifrågasatts. Vid marknadsföringen av nya antiepileptika har man ibland till och med framhållit som en fördel att underlag saknats för meningsfull läkemedelsanalys. Denna negativa attityd bygger delvis på missförstånd, delvis på ett felaktigt utnyttjande.

Behandling av hypertoni kan styras genom blodtryckskontroller. Vid diabetes anpassas diet och insulindoser efter blodsocker- och HbA1c-nivåer. Men hur styr man epilepsibehandling? När man 1970–1972 granskade hur fenytoin förskrevs till patienter med epilepsi vid Massachusetts General Hospital, visade det sig att drygt 90 procent av alla patienter fick samma dos, 300 mg/dygn [1]. Man saknade hjälpmedel för terapistyrning och egentligen också kunskap om behovet av dosanpassning. Först när koncentrationsbestämning av antiepileptika kom i bruk blev behovet av individanpassad dosering tydligt. Även om alla patienter hade fått samma fenytoindos varierade serumkoncentrationen

mer än tiofaldigt. Det blev uppenbart varför somliga patienter inte svarat på behandling medan andra plågats av biverkningar. Sedan dess är det självklart att all epilepsibehandling måste individualiseras, och läkemedelsanalys har blivit ett viktigt hjälpmedel i denna strävan. Behandling av epilepsi har blivit ett av de främsta applikationsområdena för läkemedelsanalys. Detta sammanhänger med epilepsins särdrag, behandlingens karaktär samt antiepileptikas speciella egenskaper.

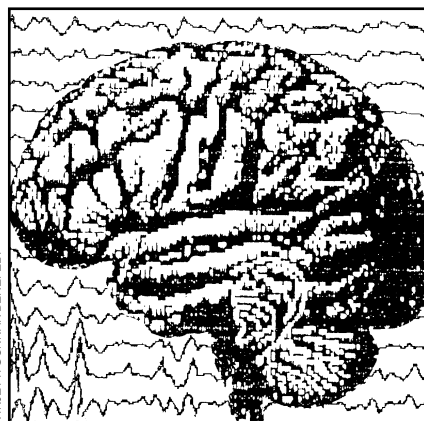
Ökat krav på rätt dosering

Behandlingen syftar till att förebygga epileptiska anfall, som kanske uppträder med månadslånga mellanrum. För den enskilde kan dock ett enstaka onödigt anfall få allvarliga konsekvenser, t ex förlust av körkort eller fysisk skada i samband med anfallet. Det är därför svårt att styra behandlingen enbart utifrån den kliniska effekten. Dessvärre saknas laboratoriemässiga effektmärkörer, och EEG är av mycket begränsat värde. Situationen kompliceras ytterligare av att tecken på överdosering liknar dem som kan ses som uttryck för den hjärnskada eller sjukdom som kan ligga bakom patientens epilepsi.

Behandlingen är i allmänhet mångårig, vilket ökar kravet på rätt dosering för att minska risken för långtidsbiverkningar. Under en flerårig behandling kan också de farmakokinetiska betingelserna förändras, så att dosen behöver anpassas [2]. Detta gäller särskilt i barn- och ungdomsåren.

Skillnader i farmakokinetik ger variation i effekten

De flesta antiepileptika har egenskaper som bidrar till behovet av läkemedelsanalys. Den hastighet med vilken läkemedlen elimineras varierar mycket mellan individer, men ibland också hos samma individ, t ex till följd av läkemedelsinteraktioner. Flera antiepileptika har en liten terapeutisk bredd. Förhållandet kompliceras ytterligare av att fenytoin, i viss mån karbamazepin och möjligen valproat kan ge epileptiska anfall vid intoxikation. Det kan alltså vara svårt att kliniskt skilja mellan överdosering och underdosering.



VINJETT: GUNNAR BEREFELT

SERIE Epilepsi

Tidigare artiklar i serien Epilepsi har publicerats i Läkartidningen 20/97, 21/97, 23/97 och 24/97. Farmakologi vid epilepsi beskrevs i nr 41/96.

Grundproblemet är sålunda att doseringen av antiepileptika måste individualiseras och att det är svårt att göra detta enbart utifrån det kliniska svaret. Läkemedelsanalys har blivit viktig därför att den ger möjlighet att kontrollera skillnader i farmakokinetik, vilka är den främsta orsaken till variation i effekt. Att läkemedelsanalys så tidigt kom att bli etablerad rutin i epilepsibehandling beror dock troligen på att fenytoin då var det dominerande läkemedlet mot epilepsi och att fenytoin visades ha en mättnadsbar metabolism. Små dosändringar kunde medföra oproportionerligt stora och svårförutsägbara förändringar i läkemedelskoncentrationen. Genom bl a skandinaviska pionjärinsatser på 1960- och 70-talen påvisades ett tydligt samband mellan plasmakoncentrationen av fenytoin och dess effekt [3–5]. Därmed var det uppenbart att dosen av fenytoin måste anpassas individuellt med hjälp av läkemedelsanalys. Denna insikt har levt vidare, och när nya antiepileptika efter hand introducerats har koncentrationsbestämningar snabbt efterfrågats, trots att farmakokinetiken kanske varit enklare och sambandet mellan koncentration och effekt mindre väl klarlagt. Det har funnits en tendens till schablonmässigt utnyttjande av koncentrationsbestämningar, vilket

Författare

TORBJÖRN TOMSON

docent, överläkare, neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

förmodligen bidragit till att metodiken på vissa håll ifrågasatts.

Irrationell användning av antiepileptikaanalys

Under 1980- och 90-talen har, särskilt i England och USA, kritik riktats mot rutinmässig användning och överutnyttjande av koncentrationsbestämning av antiepileptika [6, 7]. För några år sedan gjordes en analys av utnyttjandet i Sverige [8]. Årligen genomfördes närmare 100 000 antiepileptikaanalyser, vilket motsvarar i genomsnitt två analyser per epilepsipatient. Det förelåg emellertid uttalade skillnader mellan olika sjukvårdsregioner. Det föreföll dessutom som om koncentrationsbestämningar beställdes nästan lika mycket oavsett typ av antiepileptikum. Det är anmärkningsvärt eftersom värdet av analysen är mycket olika för olika antiepileptika. En rimlig slutsats är att detta hjälpmedel inte alltid används på ett rationellt sätt. Förhållandet har uppmärksammats av Svenska Epilepsisällskapet och Läkaresällskapets sektion för läkemedelslära, vilka tillsammans utarbetat riktlinjer för terapistyrning genom läkemedelsanalys av antiepileptika [9]. Kortfattade rekommendationer har också publicerats av the International League Against Epilepsy [10].

Riktområden för plasmakoncentration

Värdet av koncentrationsbestämning beror dels på läkemedlets farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper, om det finns förutsättningar för ett samband mellan koncentration och effekt, dels på i vilken utsträckning ett sådant samband är dokumenterat i kliniska studier. Ett samband mellan koncentration före morgondos (s k dalvärde) och effekt har påvisats för de flesta äldre antiepileptika.

Detta har utmynnat i att riktområden för plasmakoncentration har etablerats. Den nedre gränsen avses ange den nivå vid vilken den önskade effekten inträder för flertalet patienter. Den övre gränsen anger var risken för biverkning ökar påtagligt. Intervallen är baserade på statistik från grupper av patienter. För den enskilde patienten kan emellertid biverkningar uppträda även vid läkemedelsnivåer inom detta område, medan andra patienter behöver och tål koncentrationer över rekommenderat område. För att markera intervallens relativa betydelse används här benämningen riktområde i stället för uttrycken terapeutiskt område eller rekommenderat område. Dokumentationen av dessa riktområden är av mycket varierande kvalitet [9]. I Tabell I anges riktområden för plasmakoncentration av våra vanligaste antiepileptika tillsammans

Tabell I. Riktområden för jämviktskoncentration i serum av antiepileptika samt relativa nyttan av läkemedelsanalys av de olika läkemedlen. I denna värdering inkluderas faktorer som läkemedlets verkningsmekanism, farmakokinetik samt eventuell förekomst av väletablerat riktområde.

Läkemedel	Tid till jämviktskoncentration, dagar	Riktområde, $\mu\text{mol/l}$	Dokumentation av riktområdet	Relativ nytta
fenytoin	4–10	40–80	väldokumenterat	+++
karbamazepin	4–7	20–40	acceptabel	++
fenobarbital	10–35	40–130	acceptabel	++
etosuximid	5–10	300–700	acceptabel	+
valproat	2–4	300–700	acceptabel	+
klonazepam	5–10	60–220 nmol/l	ej dokumenterat	(+)

***Läkemedelsanalys nödvändig för säker användning. Bör utnyttjas vid initiering, varje dosändring, terapeutiskt misslyckande (dålig anfallskontroll eller biverkningar) samt vid årliga rutinkontroller.

** Läkemedelsanalys värdefull. Bör utnyttjas vid initiering, terapeutiskt misslyckande samt i allmänhet efter dosändring.

* Läkemedelsanalys av begränsat värde. Kan utnyttjas vid initiering, terapeutiskt misslyckande samt eventuellt efter dosändring.

(*) Läkemedelsanalys av ringa värde, huvudsakligen som kontroll av ordinationsfölsamhet.

med en gradering av kvaliteten på den dokumentation som ligger till grund för riktområdet.

Generellt utgår riktområdena från patienter med svårbehandlad kronisk epilepsi. Ofta räcker lägre nivåer vid behandling av patienter med lindrig nydebuterad epilepsi. Anfallstypen tycks också spela roll, partiella anfall kräver ofta högre koncentrationer än primärt generaliserade [11, 12].

Fyra huvudskäl för läkemedelsanalys

Det bör finnas ett skäl för och en frågeställning bakom varje begärd läkemedelsanalys. Rimliga, generella indikationer för koncentrationsbestämning av antiepileptika listas i ruta. Fyra huvudapplikationer kan identifieras.

1. Som vägledning i val av dosering

Generella indikationer för analys av antiepileptika

Indikationerna varierar med de olika antiepileptika, se Tabell I och II.

1. Som vägledning i val av initial underhållsdos
2. För att dokumentera den enskilde patientens optimala koncentration
3. Efter dosändring, för att dokumentera den nya jämviktskoncentrationen
4. För att analysera effekten av läkemedelsinteraktioner
5. För att kontrollera förändringar i kinetik, t ex i samband med graviditet
6. För att analysera orsaker till terapeutiskt misslyckande, t ex dålig anfallskontroll eller misstänkta biverkningar
7. För att spåra bristande ordinationsfölsamhet

när behandling inleds. Man kan för den enskilde patienten i förväg sätta upp en målkoncentration, som man vill uppnå med första underhållsdosering. Denna kan vara högre om det är särskilt angeläget att undvika anfall, lägre hos en patient där det är viktigast att undvika biverkningar. Denna indikation är meningsfull bara om riktområdet har en acceptabel dokumentation.

2. För analys av orsak till terapeutiskt misslyckande. Genom läkemedelsanalys skapas klarhet i om bristande anfallskontroll kan ha en farmakokinetisk förklaring. Läkemedelsinteraktioner, som är vanliga med antiepileptika, kan identifieras och doserna anpassas. Läkemedelsanalysen kan vidare indikera om nytillkomna neurologiska symtom är uttryck för en biverkning eller om förändring av den underliggande sjukdomsprocessen bör misstänkas.

3. För att dokumentera den individuella optimala läkemedelskoncentrationen. Även om riktområden etablerats är den optimala koncentrationen individuell. Vare sig ett riktområde är dokumenterat eller ej är det värdefullt att jämföra antiepileptikakoncentrationen hos samma individ vid olika tillfällen. Möjligheterna till en korrekt tolkning ökar om koncentrationen i samband med terapivikt kan jämföras med läkemedelsnivån, när samma person har god anfallskontroll. Detta illustreras av följande två patientfall.

Fall A är en 38-årig lärare med anfall av sekundärgeneraliserad tonisk-klonisk typ sedan 32 års ålder. Hon har behandlats med fenytoin 300 mg per dygn sedan de två första anfällen och har varit anfallsfri fram till det aktuella anfall. Hennes fenytoinkoncentration i samband med anfall var 28 $\mu\text{mol/l}$.

Fall B är en 29-årig bankman, som vid 23 års ålder debuterade med komplexa partiella anfall. I samband med debuten insatt på fenytoin, som under

de första månadernas behandling justerats till 350 mg per dygn. Han har varit anfallsfri sedan dess fram till det aktuella anfall. Fenytoinkoncentrationen i samband med anfall var 26 µmol/l.

Dessa två patienter fick anfall vid jämförbar fenytoinkoncentration. Orsakerna är olika liksom korrekt åtgärd. Detta blir uppenbart vid en jämförelse med fenytoinkoncentrationer bestämda ett år tidigare när båda var anfallsfria.

Patienten A hade då liksom tidigare år en fenytoinkoncentration på 50 µmol/l, patient B 28 µmol/l. Patient A:s terapivikt berodde på medicinglömska medan patient B:s anfall inte berodde på ändrad läkemedelskoncentration. Annan orsak bör misstänkas istället. Man fann vid utredning en lågmalign tumör, som inte identifierats vid den initiala etiologiska utredningen.

4. För att identifiera bristande ordinationsföljsamhet. En av de vanligaste orsakerna till dålig effekt vid epilepsi-behandling är att patienten av någon anledning inte följer given ordination [13]. Uttalad variation i läkemedelskoncentration från gång till gång, eller anmärkningsvärt låg nivå i förhållande till förskrivna dos, kan vara indikationer på bristande ordinationsföljsamhet.

För vissa antiepileptika kan man inte förvänta sig ett konventionellt koncentration-effektsamband. Vigabatriner verkar genom att irreversibelt hämma enzymet GABA-transaminas som metaboliserar GABA. Effekten avtar först när enzymet nysyntetiserats och kan kvarstå långt efter det att vigabatriner eliminerats [14]. Värdet av koncentrationsbestämning av vigabatriner är därför starkt begränsat. Detta gäller också klonazepam, då toleransutveckling gör att förhållandet mellan koncentration och effekt ändras över tiden [15]. Kontroll av ordinationsföljsamhet är idag den huvudsakliga indikationen för analys av dessa antiepileptika. Fenytoin befinner sig i andra änden av spektrum. Dess dosberoende kinetik gör att varje dosändring måste följas upp med koncentrationsbestämning. Det relativa värdet av koncentrationsbestämning av olika antiepileptika presenteras i Tabell I.

Avsaknad av riktområden ingen fördel

Sedan 1990 har flera nya antiepileptika introducerats i Sverige. Inte för något har ett riktområde etablerats. Sambandet mellan koncentration och effekt har inte heller studerats systematiskt, vilket inte betyder att ett sådant samband saknas. Tillverkaren framhåller ofta frånvaron av riktområde och den därmed begränsade nyttan av läkemedelsanalys som en fördel för preparatet. Ett färskt exempel kan hämtas från marknadsföringen av lamotrigin, där

Tabell II. Koncentrationsbestämning av nya antiepileptika. Värdering av potentiell nytta är baserad på verkningsmekanism och farmakokinetik och förutsätter studier av samband mellan koncentration och effekt.

Läkemedel	Potentiell nytta
lamotrigin	++
felbamat	+
topiramat	+
tiagabin	+
gabapentin	(+)
vigabatriner	

det hävdas att »Lamictal har ett brett terapeutiskt intervall vilket ger en säker behandling, där serumkoncentrationsbestämningar ej är nödvändiga. Det kliniska svaret avgör rätt dos». Uttalandet vittnar i bästa fall om bristande kunskap om svårigheterna att styra epilepsibehandling enbart utifrån kliniska effekter, vilket ju är grunden för läkemedelsanalys. Om, såsom vid behandling med lamotrigin, den optimala dosen hos olika individer kan variera mellan 100 och 1 000 mg per dygn, och dessutom påverkas av andra farmaka, vore det självklart en stor fördel om man med läkemedelsanalys kunde få en vägledning i val av dosering. Att vi saknar riktområden för nya antiepileptika kan snarast ses som ett uttryck för en bristfällig dokumentation. Har man i kliniska studier funnit att läkemedelsdosen behöver anpassas individuellt, att det föreligger uttalade skillnader i kinetik mellan individer eller att kinetiken påverkas av andra läkemedel, då är det sannolikt att koncentrationsbestämning skulle underlätta behandlingen. Detta förutsätter naturligtvis att verkningsmekanismen är sådan att ett koncentration-effektsamband kan förväntas, jfr diskussionen ovan angående vigabatriner. I Tabell II graderas schematiskt den potentiella nyttan av koncentrationsbestämningar av nya antiepileptika baserad på vad som är känt beträffande verkningsmekanism och kinetik. Värderingen förutsätter koncentrations-effektstudier.

Fallgropar vid koncentrationsbestämning

Läkemedelsanalyser kan naturligtvis feltolkas. Detta kan bero på tekniska faktorer, som problem med analysmetod eller på att blodprovet tagits vid fel tidpunkt. I normala fall bör provet tas vid en standardiserad tidpunkt, före morgondos och efter att jämviktskoncentration uppnåtts (Tabell I). Tolkningen kan försvåras av farmakokinetiska faktorer såsom vid förändrad bindning av läkemedlet till plasmaproteiner eller att läkemedlet har aktiva metaboliter eller är ett racemat av enantiomerer med olika effekt. Sannolikt är

dock den kliniska tolkningen av analysresultatet det största problemet. Betydelsen av det angivna riktområdet missförstås ofta. Ibland uppfattas en uppmätt nivå under riktområdet felaktigt som verkningslös. Preparatet sätts ut, varvid patienten kan få anfall. Ibland uppfattas en koncentration under riktområdet som för låg trots att patienten kanske har varit anfallsfri i många år. Dosen höjs i onödan. Ibland uppfattas riktområdets övre gräns som en nivå som inte får överskridas, trots att många patienter med svår epilepsi både behöver och tolererar nivåer ovanför riktområdet [16]. Dessa fallgropar och feltolkningar är förmodligen jämte ett schablonmässigt utnyttjande av koncentrationsbestämningar den främsta orsaken till kritiken mot metoden.

Specialanalyser för vissa indikationer

Flera antiepileptika verkar delvis genom aktiva metaboliter, t ex karbamazepin och primidon. Andra som etosuximid och vigabatriner är racemat där de ingående spegelvända molekyler kan ha olika farmakologiska effekter. Åtminstone aktiva metaboliter kan idag analyseras vid de kliniska farmakologiska laboratorierna på specialindikation, men det finns inga belägg för att rutinmässig analys av aktiva metaboliter eller stereoselektiva analysmetoder skulle innebära någon fördel. På specialindikation kan också s k obunden plasmakoncentration bestämmas.

Rutinmässigt analyseras totalkoncentrationerna av antiepileptika i plasma, dvs både den fraktion som är bunden till plasmaproteiner och den obundna koncentrationen, eftersom bindningen i regel är konstant. Endast den obundna koncentrationen anses utöva effekt. För antiepileptika med hög proteinbindningsgrad, som fenytoin och valproat, kan förändringar i bindningen till äggviteämnen få klinisk betydelse. I situationer med förändrad proteinbindning, som vid graviditet och kronisk njursjukdom, kan bestämning av obunden läkemedelskoncentration vara att föredra. Analysen är emellertid tekniskt mer komplicerad, och det finns ingen dokumentation av att rutinmässig analys av obundna koncentrationer ger mer än bestämning av totalkoncentrationer.

Missbruk av läkemedelsanalys

Det är lätt att logiskt argumentera för värdet av läkemedelsanalys vid behandling av epilepsi. Att detta är ett viktigt hjälpmedel ifrågasätts av få. Men används det på ett rationellt och kostnadseffektivt sätt idag? Undersökningar från såväl England som USA visar både ett överutnyttjande och felaktig användning [6, 7, 17]. I en undersök-

ning från ett amerikanskt epilepsicentrum fann man att endast 27 procent av remisserna för koncentrationsbestämning hade en adekvat indikation och att provet var taget på ett korrekt sätt i endast hälften av dessa fall [17]. Detta missbruk finns säkert också i Sverige, även om det sannolikt är av en helt annan storleksordning. De stora skillnaderna mellan olika sjukvårdsregioner avspeglar rimligtvis en osäkerhet beträffande indikationer.

Få studier har värderat nyttan med analys

Det är förvånansvärt få studier som systematiskt sökt värdera nyttan med analys av antiepileptika. I en svensk undersökning jämfördes koncentrationen av fenytoin vid ett första och ett därpå följande andra undersökningstillfälle hos samma patienter [18]. Man fann att patienterna vid andra provtagningstillfället i större utsträckning hade fenytoinkoncentrationer inom rekommenderat område. Detta tolkades som en effekt av att dosen anpassats efter svaret på första koncentrationsbestämningen. Det eventuella kliniska värdet av detta analyserades dock ej.

Fröscher och medarbetare [19] randomiserade patienter med epilepsi till endera av två grupper. För den ena gruppen hade behandlande läkare inte tillgång till läkemedelskoncentration medan analysresultat ställdes till läkarens förfogande i den andra gruppen. Någon skillnad i klinisk effekt av behandlingen kunde inte påvisas. Anmärkningsvärt nog var andelen patienter med läkemedelskoncentration inom rekommenderat område lika liten i båda grupperna. En stor andel i båda behandlingsgrupperna hade värden utanför rekommenderat område. Detta kan tolkas som att den som var ansvarig för behandlingen inte utnyttjade informationen från koncentrationsbestämningar.

Beardsley och medarbetare [20] konstaterade också i en retrospektiv studie att utnyttjande av läkemedelsanalys medförde en bättre anfallskontroll bara om metoden tillämpades rationellt. I en prospektiv studie från en epilepsimottagning i Glasgow [21] fann man att resultatet av koncentrationsbestämningar av antiepileptika föranledde en förändrad behandling i 23 procent av fallen. Om detta är en förändring till det bättre är det en mycket värdefull effekt.

Klar indikation krävs

Sammanfattningsvis är det få studier som kritiskt och systematiskt sökt att värdera nyttan av analys av antiepileptika [22]. Resultaten av dessa studier är dessutom svårtolkade. 30 års erfarenhet talar för att metoden fyller en viktig funktion vid behandling av epilepsi,

men vi har svårt att fastställa vad som är en optimal användning. Nyckeln till ett effektivt utnyttjande av läkemedelsanalys är självfallet att detta liksom andra hjälpmedel i sjukvården bara skall användas när man har en klar indikation. Därutöver krävs självfallet en korrekt tolkning av resultatet. Detta säkras bäst genom ett utvecklat samarbete mellan remittent och ansvarigt laboratorium där laboratoriet inte bara håller god analysteknisk kvalitet utan också har farmakologisk kompetens för att när så behövs kunna bistå vid tolkningen av analysresultatet.

Referenser

1. Koch-Weser J. Serum drug concentrations in clinical perspective. In: Richens A, Marks V, eds. Therapeutic drug monitoring. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone, 1981: 1-22.
2. Perucca E, Richens A. General principles. Biotransformation. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum B, eds. Antiepileptic drugs. Fourth edition. New York: Raven Press, 1995: 31-50.
3. Buchtal F, Svensmark O, Schiller P. Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantoin. Arch Neurol 1960; 2: 626-30.
4. Kutt H, McDowell F. Management of epilepsy with diphenylhydantoin sodium. JAMA 1968; 203: 67-70.
5. Lund L. Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. Arch Neurol 1974; 31: 289-94.
6. Chadwick DW. Overuse of monitoring of blood concentrations of antiepileptic drugs. BMJ 1987; 294: 723-4.
7. Houtman PN, Hall SK, Green A, Rylance GW. Rapid anticonvulsant monitoring in an epilepsy clinic. Arch Dis Child 1990; 65: 264-8.
8. Hasselström J, Azavoglou M, Bergman U, Sjöqvist F. Therapeutic drug monitoring in Sweden: Antiepileptic drugs. Abstract. Quimica Clinica 1990; 9: 368.
9. Tomson T, Jonzon B, Dahlqvist R. Terapistyrning genom läkemedelsanalys av antiepileptika – bakgrund, metodik och riktlinjer. Stockholm: Svenska Epilepsisällskapet. Sektionen för Läkemedelslära, Svenska Läkaresällskapet, 1994.
10. Commission of Antiepileptic Drugs, International League Against Epilepsy. Guidelines for therapeutic monitoring on antiepileptic drugs. Epilepsia 1993; 34: 585-7.
11. Schmidt D, Haenel F. Therapeutic plasma levels of phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine: individual variation in relation to seizure frequency and seizure type. Neurology 1984; 34: 1252-5.
12. Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B, Crowley M, Goggin T. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985; 48: 639-44.
13. Tomson T. Non-compliance and intractability of epilepsy. In: Johannessen SI, Gram L, Sillanpää M, Tomson T, eds. Intractable epilepsy. Petersfield: Wrightson Biomedical Publ, 1995: 93-104.
14. Kälviäinen R, Mervaala E, Sivenius J, Riekinen PJ. Vigabatrin-clinical use. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum B, eds. Antiepileptic drugs, fourth edition. New York: Raven Press, 1995: 925-30.

15. Richens A, Perucca E. Clinical pharmacology and medical treatment. In: Laidlaw J, Richens A, Chadwick D, eds. A textbook of epilepsy. Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo: Churchill Livingstone, 1993: 495-559.
16. Lesser RP, Pippenger CE, Lüders H, Dinner DS. High-dose monotherapy in treatment of intractable seizures. Neurology (Cleveland) 1984; 34: 707-11.
17. Schoenenberger RA, Tanasijevic MJ, Jha A, Bates DW. Appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. JAMA 1995; 274: 1622-6.
18. Bergman U, Rane A, Sjöqvist F, Wiholm BE. Digoxin and phenytoin analysis as part of consultations in clinical pharmacology: A study on the use of drugs. Ther Drug Monit 1981; 3: 259-60.
19. Fröscher W, Eichelbaum M, Gugler R, Hildebrandt G, Penin H. Report on a controlled trial on the significance of plasma antiepileptic drug monitoring. In: Johannessen SI, Morselli PL, Pippenger CE, Richens A, Schmidt D, Meinardi H, eds. Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring. New York: Raven Press, 1980: 263-70.
20. Beardsley RS, Freeman FA, 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: 330-5.
21. Larkin JG, Herrick AL, McGuire GM, Percy-Robb IW, Brodie MJ. Antiepileptic drug monitoring at the epilepsy clinic: A prospective evaluation. Epilepsia 1991; 32: 89-95.
22. Eadie MJ. The role of therapeutic drug monitoring in improving the cost effectiveness of anticonvulsant therapy. Clin Pharmacokinet 1995; 29: 29-35.

Summary

Therapeutic drug monitoring a useful guide to epilepsy treatment

Torbjörn Tomson

Läkartidningen 1997; 94: 2461-4.

Therapeutic drug monitoring (TDM) of antiepileptic agents has been an invaluable aid in efforts to individualise epilepsy treatment since the 1970s. In few series, however, have attempts been made to assess the impact of TDM on the outcome of epilepsy therapy. The value of TDM has often been questioned in recent years, mainly due to the poor results obtained with its inappropriate use. Guidelines for the use of TDM of antiepileptic agents are therefore presented and discussed in this review. The usefulness of TDM varies according to the drug monitored, depending on its pharmacokinetic properties and on whether correlation is known to exist between the serum concentration of the drug and its effect. TDM is a prerequisite for the safe use of phenytoin, for example, but is of very limited value in connection with vigabatrin treatment. Of other novel antiepileptics, TDM would probably be useful in connection with lamotrigine treatment, and perhaps in connection with topiramate or gabapentin treatment. However, the rational use of TDM is hampered by the lack of properly designed concentration-effect studies of the new antiepileptic drugs.

Correspondence: Associate Professor Torbjörn Tomson, Department of Neurology, Karolinska Hospital, S-171 76 Stockholm.