

Läkemedel och laboratorieprover

Per-Olof Forsberg, Laboratoriemedicin, Värmland
Vendela Englund-Burnett, Herrhagens Vårdcentral, Karlstad
Ivar Vaara, Laboratoriemedicin, Blekinge

Inledning

Laboratorieundersökningar spelar en allt större roll vid diagnostik och uppföljning av sjukdomar. Metoderna ökar våra möjligheter att följa halterna av läkemedel och deras metaboliter i blodet samt effekterna av läkemedelsbehandling på olika blodkomponenter.

Klassiska exempel är effekten av hypoglykemiska medel på blodglukosnivån samt HbA_{1c} och av antikoagulantia på protrombinmängden i blodet.

Läkemedel kan förändra resultaten av laboratorieundersökningar på två principiellt olika sätt:

- in vivo – genom biologisk effekt
- in vitro – genom analytisk interferens.

Biologiska effekter

Läkemedel eller läkemedelsmetaboliter kan genom biologiska effekter in vivo påverka laboratorieanalyser. Sådana effekter kan vara:

- uttryck för behandlingseffekt, t ex sänkt blodsocker efter insulintillförsel
- förutsägbara och regelbundet förekommande sidoeffekter av läkemedel, t ex sänkt kaliumkoncentration i blodet vid diuretikabehandling
- Icke förutsägbara och oregelbundet förekommande biverkningar av läkemedel

kan vara cell- eller vävnadsskada, t ex den ovanliga av statiner orsakade muskelskadan rabdomyolys med åtföljande förhöjd koncentration av kreatininas (CK) i blodet. I andra fall är dessa biverkningar uttryck för påverkan på metabolism eller funktion i celler och vävnader, t ex GT-ökning i blodet som en följd av enzyminduktion i levern orsakad av vissa läkemedel.

Några faktorer som kan förhindra att effekten blir den förväntade är bl a antal läkemedel som intas, snabb tarmpassage, skador på tarmslemhinnan, t ex celiaki, samt lever- och njursjukdomar, vilka kan försämra upptaget och/eller metabolismen av ett läkemedel.

En ökad metabolisering/nedbrytning kan också orsakas av rökning, antibiotika och naturläkemedel.

Vid oväntat utfall av en laboratorieanalys hos en individ med pågående läkemedelsbehandling bör möjligheten av läkemedelspåverkan övervägas. Viss information om förekomst av effekter på laboratorieanalyser finns i exempelvis Fass, men de är mer detaljerade och ingående beskrivna i "Drug interferences and drug effects in clinical chemistry" (1). Se vidare avsnittet Dokumentation, s 1326. Information kan även erhållas från andra källor framför allt via Internet, där följande webbplats är ett bra alternativ (www.tryding.se) (2).

Medicinsk och/eller analytisk expertis på det egna laboratoriet bör konsulteras, liksom en klinisk farmakolog, vid oväntade el-

ler oförenliga analys svar. Ofta drabbade organ/organsystem är lever, njurar, blodbildande organ samt påverkan på vätskebalansen.

Analytisk interferens

Läkemedel eller läkemedelsmetaboliter reagerar ibland i analyserna på liknande sätt som det ämne som ska bestämmas. Denna interferens kan ske genom fysikaliska egenskaper, såsom färg eller fluorescens. Även kemiska egenskaper, såsom reduceringsförmågan hos läkemedlet eller dess metaboliter, kan interferera i många bestämningar. Andra mekanismer, som komplexbildning eller utfällningar, kan bidra. Läkemedel kan också hämma enzymanalyser. Störningsgraden varierar med analysmetodens specificitet, metodens uppbyggnad och mätinstrumentens egenskaper.

Det är viktigt att notera, att om ett läkemedel ger påverkan på analys svaret med en viss analysmetodik kan en annan metodik vara utan interferens. De använda analysmetoderna är av praktiska och ekonomiska skäl mer eller mindre specifika och interferensen av ett läkemedel varierar bl a beroende på hur specifik analystekniken är.

Under de senaste åren har många interferenser kunnat elimineras genom att förbättrad och mer specifik metodik utvecklats. Analys av proteinbundet jod har exempelvis ersatts med analys av tyreoidhormoner, som bestäms med hjälp av specifika antikroppar. För analys av glukos, kreatinin, kolesterol m fl används numera enzymatiska metoder. Men även med dessa nya metoder finns fortfarande exempel på läkemedelsinterferenser.

En annan typ av interferens som blivit vanligare är att substanser interfererar med monoklonala antikroppar som används för att hitta låga koncentrationer av läkemedel. En av de senast beskrivna är interferensen mellan digoxinbestämningar och naturläkemedel såsom ginseng.

Även våra mest frekventa analyser av urin och feces kan påverkas. Dessa analyser bygger ofta på olika typer av teststickor eller testremsor.

Analysmetoder som använder peroxidaser som hjälpenzym kan påverkas av höga do-

ser C-vitamin (askorbinsyra). Askorbinsyra, som ofta används som självmedicinering, kan inverka på flera olika analyser. Ett försök att komma ifrån detta problem är att byta ut testsystemet mot t ex en specifik antikropp kopplad till stickan.

Exempel på analyser med testremsor som kan ge falskt låga värden vid stora doser C-vitamin är P-Glukos, U-Glukos, F-Hemoglobin och U-Nitrit.

- Fabrikanterna av testremsor strävar efter att minska askorbinsyrastörningarna och nya tekniker är därför mindre känsliga för störningen. Vid dagligt intag av gramdoser C-vitamin har man dock ännu inte helt lyckats bli kvitt interferenserna.
- Interferensen är metodberoende och samma analys kan göras med olika metoder. Metoden kan skilja mellan små och stora laboratorier. Samma laboratorium kan också ha flera metoder för samma analys, t ex för albumin och kreatinin.

Interferens mellan laborietester och läkemedel är mycket vanligt. Några effekter som man bör vara observant på är om läkemedlet har förmåga att öka nivån av olika bärarproteiner, påverkan på hemolys och lipemi. Låg albuminnivå, med lever- och/eller njurskada, påverkar proteinbindningen. Exempelvis hos patienter med flera läkemedel kan dessa konkurrera om proteinbindningen, medförande att den obundna delen av något av medlen kan öka och därmed ge önskad påverkan på patient och provsvar. Det är nödvändigt att en kontakt tas mellan klinisk läkare och laborietekniker för att undvika en felaktig bedömning av laborietestresultatet. Mer om dessa samband kan man finna på ovannämnda webbplats (2).

Laboratoriernas utveckling

På större sjukhus utförs rutinmässigt flera hundra olika slags kvantitativa analyser på bl a blod, serum, plasma, likvor och urin. Dessa kräver som regel avancerad teknisk utrustning. Utvecklingen har gått mot instrument med kapacitet att utföra många olika analyser även med olika metodtyper.

Det är inte ovanligt med uppemot 400 metoder tillgängliga och att 50–75 kan vara igång samtidigt på ett och samma instrument. De svenska laboratorierna deltar, för att upprätthålla kvaliteten, i ett nationellt kontrollerat kvalitetssystem som inspekteras årligen av övervakningsmyndigheten SWEDAC.

En del av utvecklingen har under de senaste decennierna gått mot framtagande av metoder användbara i primärvården, på akutmottagningar samt på vårdavdelningar. För detta arbete prioriteras analyser där korta svarstider är väsentligt för t ex patientflöde och/eller ställningstagande för eventuell behandling eller remittering till sjukhus.

Utvecklingen går också mot större tillgänglighet genom lättare beställnings- och sökrutiner via elektroniska patientadministrativa system.

Delar av analysverksamheten står där för inför en decentralisering. En sådan kan ibland medföra avsevärda fördelar för såväl patient som behandlande läkare, som båda kan få svar på analyserna medan patienten är kvar på mottagningen eller under akut behandling. Avgörande för analysverksamheten är emellertid att kvaliteten på analyserna är fullgod, att kostnaderna inte är för höga samt att ordinarie personal kan sköta utrustningen. Inför en utveckling med analyserande utanför de kliniskt kemiska laboratorierna, är det viktigt för flera att känna till hur läkemedel kan påverka vissa laboratorieresultat. Risker finns annars för feltolkningar med missriktad eller utebliven behandling som följd. Det är en stor fördel om det centrala laboratoriet är en medspelare i detta arbete, för stöd i både det teoretiska och praktiska införandet.

Dokumentation

Sedan mitten av 1970-talet pågår ett samarbete mellan Svensk Förening för Klinisk Kemi, Apoteksbolaget (numera Apoteket AB) och Socialstyrelsens läkemedelsavdelning (numera Läkemedelsverket). Med hjälp av databanken Swedish Drug Information System (SWEDIS) sker uppföljning, bedömning och registrering av effekter av läkemedel på klinisk kemiska analyser. Mate-

rialet är mycket omfattande, ca 7 000 litteraturreferenser, trots att endast effekter som har klinisk betydelse har tagits med.

Dessa uppgifter har legat till grund för boken "Drug interferences and drug effects in clinical chemistry" (1).

Ur databanken SWEDIS har med några års mellanrum ovan nämnda bok tagits fram med information om arten och graden av läkemedelseffekterna. Uppgifterna är sammanställda på två sätt.

- I en tabell är läkemedlens generiska namn ordnade i bokstavsordning med uppräknig av observerade effekter för varje läkemedel. Ofta åtföljs den angivna effekten av en kort beskrivning av den analysmetod som använts, vilken frekvens som kan gälla för en angiven effekt eller uppgift om speciella förhållanden i en studie.
- I den andra tabellen utgår man från laboratorieundersökningarna och anger vilka läkemedel som visats ha inverkan på resultatet. Varje effekt åtföljs av en hänvisning till bokens litteraturreferenslista.

Informationen har tidigare uppdaterats kontinuerligt och lagrats med hjälp av databashanteraren MIMER på Uppsala datacentral. Detta gränssnitt är föråldrat och har lagts ner. Informationen kommer troligen att produceras på CD och/eller att finnas tillgängligt via Internet. I vilken form är i dagsläget oklart pga av tekniska/redaktionella problem.

I dagsläget finns också SFINX (Swedish Finnish Interaction X-referencing), som är ett samarbete mellan avdelningen för klinisk farmakologi vid Karolinska Institutet, Läkemedelscentrum inom SLL och medbase Ltd, Finland. I SFINX beskrivs interaktioner mellan olika läkemedel, dvs den har en annan vinkling. Denna kan nås via Läkemedelscentrum, Stockholms läns landstings webbplats, www.janusinfo.se (3). SFINX databas har recenserats i Läkartidningen (4).

Läkemedel

Idag kan analys av läkemedel genomföras med tillfredsställande noggrannhet på de flesta sjukhuslaboratorier och därmed ge

Några sammanfattande punkter om läkemedels påverkan på laboratorieresultat

- Biologiska effekter
 - Avsedda behandlingseffekter som analysen monitorerar.
 - Förutsägbara respektive oförutsägbara effekter pga organ-/ vävnadsskada eller metabolism-/funktionspåverkan av ett läkemedel.
- Analytisk interferens sker genom egenskaper av
 - fysikalisk
 - kemisk eller
 - immunologisk natur.

Det är konstaterat att ovanstående problem ökar med antalet läkemedel som intas samtidigt. Oönskade effekter kan uppkomma vid olika sjukdomar i mag-/tarmkanalen, lever och njurar. Naturligtvis är även ålder, kön och hereditär sjukdom av betydelse. En del individer i invandrargrupper kan ha eller få, genom förändrad matkultur, påverkan på mag-tarmslemhinnan och därmed få ett önskat upptag eller oönskad metabolisering av ett läkemedel.

Vid oväntade eller oförenliga analysvar, ta i första hand kontakt med lokalt laboratorium! Tidigare omnämnd webbplats (www.tryding.se) är också användbar.

Referenser

1. Tryding N, Tufvesson Ch, Sonntag O, red. Drug interferences and drug effects in clinical chemistry 7th ed. Stockholm; Apoteket AB; 1996. ISBN 9185574384.
2. www.tryding.se
3. www.janusinfo.se
4. Dahlqvist R. Suveränt om läkemedelsinteraktioner. Läkartidningen. 2008;105:2662.

För vidare läsning

5. Effects of Disease on Clinical Laboratory Tests, 4th Edition, Vol. 1 and 2. DS Young and RB Friedman, eds. Washington, DC: AACC Press; 2001. ISBN 1-890883-45-X.
6. Young's effects online www.aacc.org
I denna databas ingår sedan 2007 även data från referenserna 1 och 2.
7. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Burtis CA, Ashwood ER, Brunts DE, ed. 4th Edition. 2005. ISBN: 9780721601892. Utgåva 5 planeras att komma ut 2012. ISBN: 9781416061649

svar på om koncentrationen av ett läkemedel ligger på terapeutisk eller toxisk nivå. För ett stort antal läkemedel existerar dock inte någon relation mellan uppmätt koncentration och terapeutisk nivå.

Speciella läkemedel, t ex cytostatika, analyseras dock oftast på regionsjukhus. Läkemedels kliniska effekter behandlas i respektive kapitel.