

Absolutte indikasjoner og absolutte kontraindikasjoner forekommer nesten aldri i medisinen

Til skade eller gagn?

For noen år siden gikk jeg visitt sammen med en turnuslege. Vi var bl.a. hos en 84 år gammel kvinne som hadde gjennomgått hjerteinfarkt. Ekkokardiografisk bedømt var venstre ventrikkels systoliske funksjon nedsatt, og klinisk hadde hun en hjertesvikt som lot seg kontrollere med sløfydiuretika. Turnuslegen kunne sitt fag og visste at angiotensinkonvertase (ACE)-hemmere (1), spironolakton (2), betablokkere (3), statiner (4) og acetylsalisylsyre (5) alle har dokumentert positiv effekt på overlevelsen hos slike pasienter. Han ble følgelig ganske kritisk da jeg hadde betenkeligheter med nesten alle de nevnte legemidlene. Var jeg ikke oppdatert? Visste jeg ikke at disse legemidlene var indisert hos vår pasient?

Leger har forbausende ofte et slikt mekanistisk syn på indikasjoner og kontraindikasjoner, særlig når det gjelder medikamentell behandling. Med overbevisning slår man fast at en gitt behandling *er indisert*, eventuelt *er kontraindisert*, i bestemte tilfeller. Medisinske autoriteter bekymrer seg – ikke sjelden promovert av industrien – for at legemidler for sjelden benyttes på de indikasjoner de er godkjent for. Selv Statens legemiddelverk proklamerer reservasjonsløst at alle pasienter med symptomatisk hjertesvikt på bakgrunn av koronarsykdom, hypertensjon eller kardiomyopati bør få betablokkere (6). Sannheten er at absolutte indikasjoner og kontraindikasjoner er svært sjeldne. I nesten alle tilfeller foreligger det én eller flere *relative indikasjoner* som må veies opp mot én eller flere *relative kontraindikasjoner*.

I dette nummer av Tidsskriftet publiserer Ingrid Os og medarbeidere en meget leseverdig artikkel om nyresvikt utløst av en ACE-hemmer i kombinasjon med flere andre legemidler (7). Artikkelen er viktig. Ikke fordi den presenterer noe nytt og ukjent, men fordi den redegjør for en bivirkning som altfor ofte glemmes, til tross for at den er vanlig. Flere viktige poenger illustreres.

For det første at stor potensiell gevinst og stor potensiell skade ofte går hånd i hånd. ACE-hemmere kan være livsforlengende hos pasienter med hjertesvikt (1), og de sykeste hjertesviktspasientene med høyest dødelighet har størst potensiell nytte av dem. Men det er også de skrøpeligste pasientene med mest komorbiditet som har høyest risiko for å få alvorlige og sågar livstruende bivirkninger. Bruk av moderne potente legemidler er en balansegang på stram line, og jo mer svekket pasienten er av sykdom eller alder, desto større er fallhøyden.

For det andre illustreres polyfarmasiens faremomenter. Polyfarmasi gir interaksjoner, og de viktigste medikamentelle interaksjonene er farmakodynamiske, det vil si at legemidlene har samme effekt på målorganet. ACE-hemmer, spironolakton og kalium, som Os og medarbeideres pasient hadde brukt (7), er et klassisk eksempel på en farlig kombinasjon som dessverre sees altfor ofte.

Et tredje poeng er at bivirkninger forekommer oftere i det virkelige liv enn i de undersøkelsene som ligger til grunn for en godkjent behandlingsindikasjon. Dette skyldes det åpenbare faktum at de pasientene som har deltatt i kontrollerte medikamentutprøvinger, sjelden er representative for pasientgruppene legemidlene siden blir anvendt på. I gjennombruddsstudien for bruk av spironolakton ved hjertesvikt (2) ble for eksempel dette midlet rutinemessig kombinert med en ACE-hemmer, uten at det kom særlig stigning i pasientenes kreatininnivå. Når vi i den kliniske hverdag ser dramatiske renale bivirkninger av slik kombinasjonsbehandling ganske ofte (8), skyldes det naturligvis at våre pasienter har høyere alder, mer uttalt komorbiditet, mer polyfarmasi og mer svekkede homø-

statiske mekanismer, og dessuten er gjenstand for mindre årvåken oppfølging. Påstander om at et legemiddel har «bivirkninger på nivå med placebo» bør derfor møtes med uttalt skepsis.

Endelig illustrerer Os og medarbeideres (7) pasient tydelig at det skal lite til før en stabil situasjon blir ustabil. Dramatiske bivirkninger kan oppstå brått også hos en pasient som har tålt behandlingen godt gjennom lang tid. En interkurrent sykdom som er banal i seg selv eller inntak av et nytt legemiddel kan være nok til å skape en alvorlig situasjon. De skrøpeligste pasientene vil også være de som har vanskeligst for å følge et tett kontrollopplegg. Ikke sjelden blir disse pasientenes resepter reiterert uten direkte legekontakt. I det øyeblikket en bivirkning blir manifest, er pasienten ofte ikke i stand til å søke lege. Det iøynefallende symptomet vil ofte være sviktende funksjon, hva enten den til grunnliggende bivirkning er nyresvikt på grunn av ACE-hemmer, bradykardi og hypotensjon på grunn av betablokker, myopati på grunn av statin eller blødningsanemi på grunn av acetylsalisylsyre. I verste fall vil pasientens iatrogene tilstand bli møtt med krav om utvidede omsorgstiltak fremfor adekvat diagnostikk og behandling.

Avveiningen mellom indikasjoner og kontraindikasjoner vil aldri bli enkel. Nye og potente legemidler vil ventelig bedre våre behandlingsmuligheter, men også øke faren for bivirkninger. Kunnskap fra klinisk kontrollerte undersøkelser er en nødvendig, men langt fra tilstrekkelig forutsetning for å foreta de rette avveiningene. En god kliniker er man først når man klarer å forene slik kunnskap med inngående oversikt over den enkelte pasients sammensatte helsetilstand, grundig kjennskap til de enkelte legemidlenes virkninger og bivirkninger og samvittighetsfull monitorering av den behandlingen man setter i gang.

Torgeir Bruun Wyller

t.b.wyller@ioks.uio.no
Geriatrisk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Torgeir Bruun Wyller (f. 1960) er postdoktorstipendiat ved Universitetet i Oslo/ Geriatrisk avdeling, Ullevål universitetssykehus, assistentlege ved Aker universitetssykehus og medisinsk redaktør i Tidsskriftet.

Forfatteren har mottatt forelesningshonorar og/eller støtte til kongressreiser fra SmithKlineBeecham, Pfizer og GlaxoWellcome.

Litteratur

1. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1578–81.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
3. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–7.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
5. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
6. Madsen S. Betablokkeren bisoprolol tilgjengelig i Norge. *Nytt om legemidler* 2002, nr. 6: 3.
7. Os I, Fredheim CS, Draganov B, Høieggan A, Andersson KS. Akutt nyresvikt ved bruk av ACE-hemmer for hjertesvikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 30–2.
8. Schepkens H, Vanholder R, Billiouw JM, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001; 110: 438–41.