

Serumkonsentrasjonsmåling av blodtryksmedisiner ved behandlingsresistent hypertensjon

Manglende medikamentetterlevelse er en vanlig årsak til terapiresistent hypertensjon, men kan være vanskelig å avdekke. Leger overvurderer ofte medikamentetterlevelsen. Serumkonsentrasjonsmåling av et bredt utvalg antihypertensiver er nå tilgjengelig i Norge. Vi presenterer et forslag til bruk av serumkonsentrasjonsmålinger i utredningen av vanskelig kontrollert hypertensjon. Dette er gjennomførbart også i primærhelsetjenesten.

Hypertensjon er utbredt i befolkningen og representerer en betydelig risikofaktor for senere kardiovaskulær sykdom og død (1). Til tross for adekvat behandling når bare halvparten av hypertensjonspasientene behandlingsmålet. Måloppnåelsen er trolig

ytterligere begrenset hos pasienter med diabetes og nyresykdom (2–6). I en klinisk oversikt som nylig ble publisert i Tidsskriftet ble det pekt på mangelfull medikamentetterlevelse som en viktig årsak til slik behandlingssvikt (7). Det er kjent at

etterlevelsen gjerne er lav ved symptomfrie tilstander og faller med tid etter behandlingsstart (8). Hos pasienter med kronisk nyresykdom kan lange og stadig endrede medisinlister være en viktig årsak til manglende etterlevelse (9).

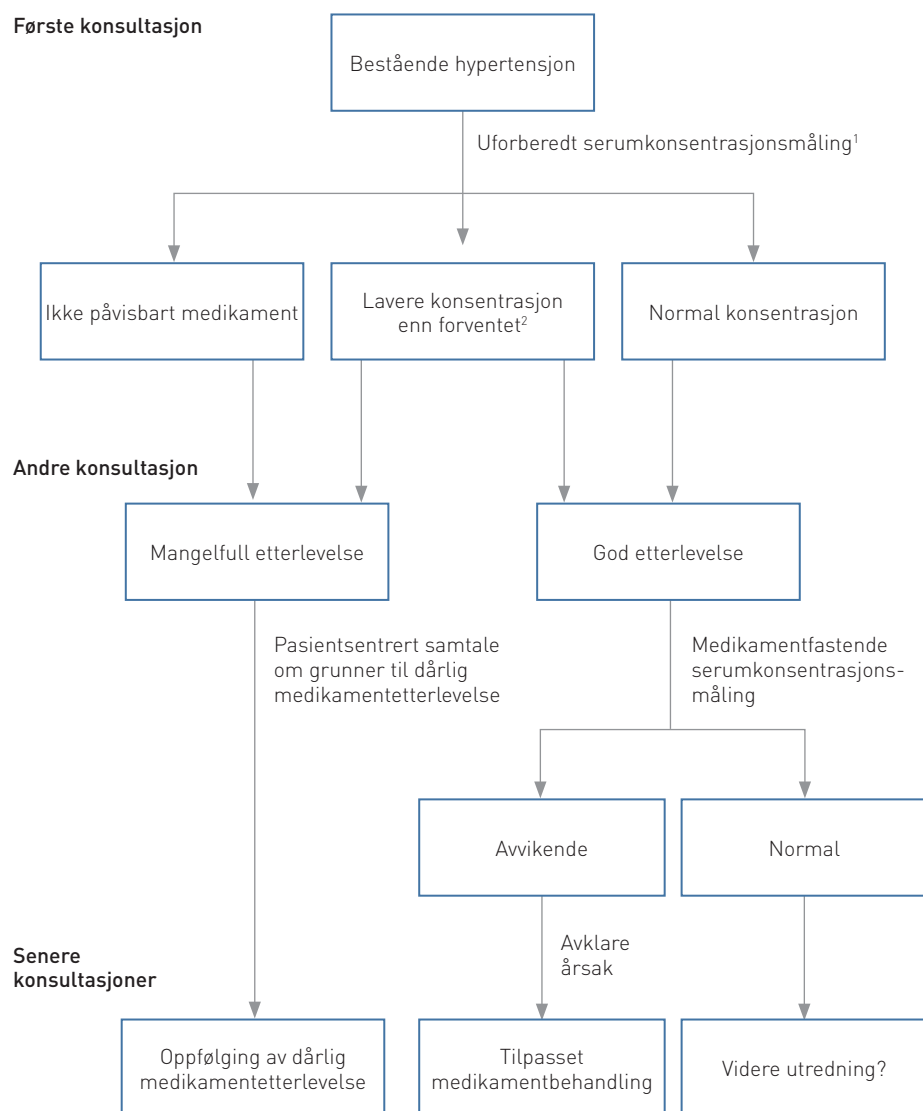
Anamnesticke opplysninger om hvorvidt pasienten tar sin medisin er upålitelige, og behandlere overvurderer ofte pasienters medikamentetterlevelse (10). Hvis dårlig etterlevelse ikke blir avdekket, øker risikoen både for kardiovaskulære hendelser og for at det blir iverksatt ressurskrevende og uhenksomme utrednings tiltak. I lys av dette er det behov for mer objektive mål for medikamentetterlevelse ved terapiresistent hypertensjon. Serumkonsentrasjonsmålinger kan fylle dette behovet, men har hittil vært lite tilgjengelig i Norge.

I de senere år er det publisert flere studier som viser nytten av serumkonsentrasjonsmålinger (3, 5, 11) eller urinanalyser (4, 6) for å vurdere etterlevelsen av medikamentell blodtryksbehandling. Samtlige av studiene viser at en stor andel av pasientene med terapiresistent hypertensjon, ofte om lag halvparten, har inkomplett eller manglende medikamentinntak.

Det er blitt anbefalt å måle serumkonsentrasjonen av antihypertensiver for å avdekke manglende etterlevelse hos pasienter henvist til annenlinjetjenesten for utredning av terapiresistent hypertensjon (5). En studie viste at dette kan bidra til å oppnå betydelig blodtryksreduksjon (11). Hos dem som fikk avdekket redusert medikamentetterlevelse, falt systolisk og diastolisk blodtrykk i gjennomsnitt med rundt 40 mm Hg og 20 mm Hg i løpet av oppfølgingsperioden. Man oppnådde ikke tilsvarende blodtryksreduksjon hos dem som ikke fikk utført serumkonsentrasjonsmåling. Et flertall av pasientene med dårlig etterlevelse påsto i utgangspunktet at de hadde tatt sine medisiner døgnet før prøvetakingen. Flere av pasientene som ikke hadde

tatt medisinerne som foreskrevet, begrunnet dette med dårlig økonomi, utmattelse eller hukommelsesvansker.

Utilstrekkelig hypertensjonsbehandling medfører økt fare for senere endeorgan-skade, høyere risiko for kardiovaskulære hendelser og nyresykdom samt merkostna-



¹ Prøven krever ikke at pasienten er medikamentfastende. Blodprøven bør tas samme dag, etter at pasienten har vært til time

² Serumkonsentrasjonen er her lavere enn vi forventer ut fra pasientens dose og doseringstidspunkt. Prøvesvaret bør tolkes i lys av anamnesen, eventuelt i samråd med laboratoriet

Figur 1 Forslag til bruk av serumkonsentrasjonsmålinger ved utredning og oppfølging av terapiresistent hypertensjon

der for pasienten og samfunnet (4, 12, 13). En ikke-dødelig kardiovaskulær hendelse vil også ofte medføre et større eller mindre fall i livskvalitet. En studie har også vist at serummålingsveiledet behandling ved terapieresistent hypertensjon er kostnadseffektivt, også hos eldre mennesker (14, 15).

Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olavs hospital tilbyr nå konsentrasjonsbestemmelse i serum av 21 blodtrykksmidler, som til sammen dekker mer enn 95 % av det totale forbruket av antihypertensiver i Norge (16). En oversikt over hvilke medikamenter analysemetoden omfatter og ytterligere informasjon vedrørende prøvetaking, fortolkning og praktisk bruk finnes på avdelingens hjemmesider (17).

Pasienter med vanskelig kontrollerbar hypertensjon kan utredes med serumkonsentrasjonsmålinger av forskrevne blodtrykksmedisiner som et objektivt mål på medikamentetterlevelse. Dette kan utføres ved blodprøve på legekantoret eller i sykehuspoliklinikken. Tiltaket er enkelt og billig å gjennomføre. Pasienten bør ikke vite om målingen på forhånd, men vedkommende bør få informasjon om hensikten med blodprøvetakingen (f.eks. «undersøke om medikamentnivået i blodet er tilstrekkelig») under konsultasjonen. Blodprøven kan tas uavhengig av hvor lang tid det har gått siden siste medikamentinntak, men tidspunkt for dette, slik pasienten angir det, bør noteres i journalen og på laboratorierekvisisjonen.

Manglende påvisning av forskrevet legemiddel vil være en sterk indikasjon på mangelfull etterlevelse. Uventet lav serumkonsentrasjon ut fra doseringen vil også kunne indikere uregelmessig inntak, men andre årsaker (f.eks. interaksjoner) bør også vurderes. Prøvesvaret vil kunne danne grunnlag for en dialog med pasienten rundt årsaker til problemer med medikamentetterlevelse og mulige løsninger. I figur 1 har vi skissert et forslag til hvordan en slik utredning kan foregå. Gjentatte kontroller av serumkonsentrasjonen i oppfølgingen kan muligens også bidra til å opprettholde medikamentetterlevelsen over tid.

Andre årsaker til terapieresistens

Ved utilfredsstillende blodtrykkskontroll på tross av god etterlevelse, eller dersom det oppstår sterke bivirkninger ved normal dosering, kan medikamentfastende serumkonsentrasjonsmålinger bidra til å avdekke mulige farmakokinetiske årsaker til avvikende legemiddelrespons. Dette kan for eksempel dreie seg om legemiddelinteraksjoner, nedsatt organfunksjon eller avvikende metabolisme på genetisk grunnlag. Bestemmelse av serumkonsentrasjon vil slik kunne være nyttig ikke bare for å påvise manglende etterlevelse, men også for å kunne tilby et tilpasset behandlingsopplegg hos pasienter med avvikende legemiddelomsetning.

Laboratoriet vil kunne være behjelpelig med fortolkning av prøvesvaret, men dette

forutsetter at rekvirenten angir problemstilling og relevante kliniske opplysninger, inkludert dosering, tidspunkt for siste inntak og prøvetaking og eventuell bruk av andre legemidler.

Annenlinjetjenesten

I Norge antar vi at majoriteten av hypertensjonspasientene utredes, diagnostiseres, behandles og følges opp i primærhelsetjenesten. Noen av disse, som i forløpet fremtrer som behandlingsresistente, vil bli henvist til ytterligere utredning i spesialisthelsetjenesten for optimalisering av behandlingen og eventuelt utredning for sekundære hypertensjonsformer. Serumkonsentrasjonsmålinger av antihypertensiver for å avdekke dårlig medikamentetterlevelse kan derfor også være aktuelt ved utredning av terapieresistens i annenlinjen (6). Man kan imidlertid frykte at pasientens medikamentetterlevelse igjen vil bli dårligere etter at oppfølgingen av spesialist avsluttes (15), og det er derfor viktig med god kommunikasjon mellom behandlingsnivåene.

Uansett hvor pasienten diagnostiseres og følges opp, er det viktig at behandleren ivaretar vedkommendes autonomi, herunder medbestemmelse om behandling og prøvetaking. Å gi uttrykk for en antagelse om uregelmessig medikamentinntak på bakgrunn av et prøvesvar kan være krevende. En konfronterende eller anklagende holdning fra legen vil kunne utløse skamfølelse og uhensiktsmessige forsvarsmekanismer hos pasienten. I stedet anbefales en undersøkende, ikke-dømmende og alliansebyggende tilnærming, hvor prøvesvaret danner grunnlag for en åpen diskusjon om pasientens holdninger til og forestillinger om blodtrykksbehandlingen.

Påvist manglende medikamentetterlevelse vil kunne være av betydning for valg av videre strategi i pasientbehandlingen, hvor behandlerens forståelse av pasientens dårlige medikamentetterlevelse vil være viktig. Det er tidligere vist at pasientinvolvering bedrer etterlevelsen, så også regelmessig påminning om viktigheten av behandling (8). En god relasjon til behandleren over tid vil trolig også gi bedre etterlevelse.

Frode Edvardsen

frode.edvardsen@stolav.no

Cecilia Margareta Montgomery Øien

Arne Helland

Frode Edvardsen (f. 1977) er til vanlig fastlege ved Heimdal Medisinske Senter og for tiden lege i spesialisering ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Cecilia Margareta Montgomery Øien (f. 1959) er spesialist i nyresykdommer og overlege ved Avdeling for nyresykdommer, St. Olavs hospital. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Arne Helland (f. 1977) er spesialist i klinisk farmakologi og overlege/seksjonsleder ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Klouman M, Åsberg A, Widerøe TE. Blodtrykksnivå i en norsk befolkning-betydningen av arv og livsstil. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131: 1185–9.
2. Burnier M, Santschi V, Favrat B et al. Monitoring compliance in resistant hypertension: an important step in patient management. *J Hypertens Suppl* 2003; 21: S37–42.
3. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res* 2011; 34: 87–90.
4. Jung O, Gechter JL, Wunder C et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 766–74.
5. Strauch B, Petrák O, Zelinka T et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 2455–61.
6. Tomaszewski M, White C, Patel P et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014; 100: 855–61.
7. Eskås PA, Heimark S, Mariampillai JE et al. Medikamentetterlevelse og monitorering av antihypertensiv behandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 920–3.
8. Hov I, Bjartnes M, Slørdal L et al. Tas legemidler som foreskrevet? *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 418–22.
9. McKillop G, Joy J. Patients' experience and perceptions of polypharmacy in chronic kidney disease and its impact on adherent behaviour. *J Ren Care* 2013; 39: 200–7.
10. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–97.
11. Brinker S, Pandey A, Ayers C et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 834–5.
12. Cathoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510–26.
13. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063–70.
14. Chung O, Vongpatanasin W, Haverkamp W et al. Potential Cost-Effectiveness Of Therapeutic Drug Monitoring In Patients With Resistant Hypertension. *Value Health* 2014; 17: A486.
15. Kjeldsen SE, Os I. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension and improving patients' adherence. *J Hypertens* 2014; 32: 2357–8.
16. Sakshaug S. Legemiddelforbruket i Norge 2010–2014. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2015.
17. Avdeling for klinisk farmakologi. <https://stolav.no/farma> [16.9.2016].

Mottatt 24.8. 2016, første revisjon innsendt 14.9. 2016, godkjent 16.9. 2016. Redaktør: Ketil Slagstad.

Publisert først på nett.