

Legemidler i praksis

Lavere digitalisdosering ved hjertesvikt

Nye analyser av data fra kliniske studier viser at serumkonsentrasjonen av digitalis (digoksin og digitoksin) ved behandling av hjertesvikt bør være lavere enn det som har vært vanlig hittil. Lavere serumkonsentrasjon gir sannsynligvis bedre symptomatisk effekt og lavere dødelighet ved hjertesvikt. Mindre doser reduserer faren for forgiftninger og bivirkninger, men kan medføre økt risiko for behandlingssvikt.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Steinar Madsen

steinar.madsen@legemiddelverket.no

Edel Holene

Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 8
0950 Oslo

Til tross for at digitalis har vært i bruk siden 1700-tallet, er det data fra de siste ti årene som har vist at legemidlet er nyttig i behandlingen av hjertesvikt. Selv om det er allment akseptert at digitalis har klinisk effekt, har det likevel vært noe usikkert hva som er riktig serumkonsentrasjon (1–3).

Nyere publiserte data

Nye analyser av data fra DIG-studien har vist at serumkonsentrasjonen av digitalis bør være lavere enn det som har vært vanlig (4). Studien omfattet 6 800 pasienter med hjertesvikt, sinusrytme og ejeksjonsfraksjon $< 0,45$ som ble tilfeldig fordelt til å få digoksin eller placebo i tillegg til vanlig behandling. Etter en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 37 måneder var 1 181 (34,8%) av 3 397 pasienter i digoksingruppen og 1 194 (35,1%) av 3 403 pasienter i placebogruppen døde. De pasientene som fikk digoksin, døde noe sjeldnere av hjertesvikt (risikoforhold 0,88, konfidensintervall 0,77–1,01; $p = 0,06$) og hadde signifikant færre sykehusinnleggelseser (risikoforhold 0,72, konfidensintervall 0,66–0,72; $p < 0,001$) enn pasientene i placebogruppen. Opprinnelig ble ikke disse funnene sammenholdt med s-digoksin. Senere er det imidlertid



Digitoksin er et av virkestoffene i tørkede blader fra revebjelle. Digitalis fremstilles stort sett fra ullhåret revebjelle (*Digitalis lanata*), som ikke vokser vilt i Norge. Foto Wellcome Photo Library

gjort flere undersøkelser av pasientmaterialet fra DIG-studien for å se på sammenhengen mellom s-digoksin og kliniske endepunkter (5, 6). Disse viste sammenfallende resultater. Lavest dødelighet og best effekt ses når s-digoksin ligger mellom 0,6 nmol/l og 1,2 nmol/l (tab 1). Det er likevel noe usikkerhet knyttet til hvor skillet mellom optimal og for høy serumkonsentrasjon går.

Hvordan virker digitalis ved hjertesvikt?

De positive effektene av digitalis ved hjertesvikt skyldes trolig påvirkning av nevrohumorale mekanismer. Det er kjent at digitalis påvirker reninaktiviteten og andre nevrohumorale faktorer (7, 8). Digitalis har også positivt inotrope egenskaper, men dette har neppe vesentlig betydning ved hjertesvikt. Data tyder på at digitalis gir en tilleggseffekt til betablokker ved hjertesvikt (9) og bidrar til den positive virkningen av spironolakton (10).

Bruk av digitalis ved hjertesvikt

Digitalis bør overveies hos hjertesviktpasienter som har sinusrytme og symptomatisk hjertesvikt på tross av behandling med ACE-hemmer, betablokker og eventuelt diuretika/

! Hovedbudskap

- Digitalis (digoksin og digitoksin) virker best mot hjertesvikt ved lavere serumkonsentrasjon enn tidligere anbefalt
- Lavdosert digitalis gir verdifull klinisk tilleggseffekt sammen med ACE-hemmer, betablokker og diuretika/aldosteronantagonist hos pasienter med hjertesvikt
- Jevnlig kontroll av serumkonsentrasjonen er nødvendig også ved lavere dosering



Vanlig revebjelle (*Digitalis purpurea*) finnes mange steder i Norge. Foto © Jørn B. Olsen/Rolf Sørensen/Samfoto

aldosteronantagonist, samt hos hjertesvikt-pasienter med atrieflimmer (1–4).

Alle studier om digitalis ved hjertesvikt er gjort med digoksin, men siden den farmakologiske virkningen av digoksin og digitoksin er svært lik, kan disse legemidlene trolig brukes om hverandre med samme kliniske effekt. I Norge brukes for det meste digitoksin. Fordelen med digitoksin er at det brytes ned i leveren, dermed vil serumkonsentrasjonen være uavhengig av nyrefunksjonen. Ulempen er den lange halveringstiden (4–8 døgn), som gjør at det lettere kan oppstå overdosering. Digoksin skilles ut i nyrene, og dosen må derfor justeres i forhold til nyrefunksjonen. En stigning av s-kreatinin ses ofte hos hjertesvikt-pasienter, noe som medfører økt behov for kontroll dersom pasienten får digoksin. Serumkonsentrasjonen av digitalis må kontrolleres jevnlig hos hjertesvikt-pasienter selv om de får lav dose (tab 2). Lavere dose vil redusere faren for forgiftning, men kan øke risikoen for terapivikt.

De nye anbefalingene vedrørende serum-

konsentrasjon av digitalis kan ha betydning for doseringen (tab 3). Alle leger som behandler pasienter med hjertesvikt bør vurdere om det er nødvendig med dosereduksjon hos de pasientene som allerede får digitalis.

Konklusjon

Lavdosert digitalis er et verdifullt tilskudd til behandlingen av pasienter med hjertesvikt. Med lavere dose er faren for forgiftning og bivirkninger redusert, samtidig som det blir bedre overlevelse og mindre sykkelighet. Flere norske klinisk-kjemiske laboratorier har endret sine referanseområder (11). Foreløpig er preparatomtalen for digoksin oppdatert i Norge (12).

Litteratur

1. Manhenke CA, Dickstein K. Digitalis ved hjertesvikt – fortsatt et aktuelt behandlingsprinsipp? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 212–4.
2. Gullestad L, Madsen S. Moderne diagnostikk og behandling av kronisk hjertesvikt. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1107–10.
3. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1115–40.
4. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525–33.
5. Rathore S, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003; 289: 871–8.
6. Ahmed A, Rich MW, Love TE et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of DIG trial. Eur Heart J 2006; 27: 178–86.
7. Newton GE, Tang JH, Schofield AM et al. Digoxin reduces sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure. J Am Cardiol 1996; 28: 155–61.
8. Gheorghide M, Hall VB, Jacobsen G. Effects of increasing maintenance dose of digoxin on left ventricular function and neurohormones in patients with chronic heart failure treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation 1995; 92: 1801–7.
9. Eichhorn EJ, Lukas MA, Wu B et al. Effect of concomitant digoxin and carvedilol therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Am J Coll Cardiol 2000; 86: 1032–5.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709–17.
11. Først medisinske laboratorium. Nyhetsbrev nr 79-juni 2006: Endring av terapeutisk konsentrasjonsområde av digitoksin og digoksin. www.furst.no/index.php?id=infobrev/h279.html (26.1.2007).
12. Statens legemiddelverk. Preparatomtaler. www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterFrame_1548.aspx (26.1.2007).

Tabell 1 Sammenheng mellom s-digoksinkonsentrasjon og kliniske hendelser. Tabellen er omarbeidet etter Ahmed og medarbeidere (6). Justert risikoforhold er korrigert for en rekke faktorer, blant annet alder, rase, kjønn, BMI, varighet av hjertesvikt, årsak til hjertesvikt, tidligere hjerteinfarkt, nåværende angina, høyt blodtrykk, diabetes og bruk av digoksin

Klinisk utfall	Behandling	Hendelser (%)	Justert risiko-forhold (95 % KI)	P-verdi
Totaldødelighet	Placebo	1 272/3 861 (32,9)	1 (referanse)	–
	S-digoksin 0,6–1,2 nmol/l	288/982 (29,3)	0,77 (0,67–0,89)	< 0,0001
	S-digoksin > 1,2 nmol/l	294/705 (41,7)	1,06 (0,93–1,20)	0,406
Alle sykehusinnleggelseser	Placebo	2 594/3 861 (67,2)	1 (referanse)	–
	S-digoksin 0,6–1,2 nmol/l	625/982 (63,6)	0,85 (0,78–0,92)	< 0,001
	S-digoksin > 1,2 nmol/l	498/705 (70,6)	0,95 (0,07–1,05)	0,331

Tabell 2 Serumkonsentrasjoner i forhold til klinisk effekt for digitalispreparater. Anbefalt serumkonsentrasjon for digoksin i henhold til preparatomtale. Anbefalt konsentrasjon for digitoksin er omregnet fra digoksin

Klinisk effekt	S-digitoksin (nmol/l)	S-digoksin (nmol/l)
Sannsynlig terapivikt	< 8	< 0,6
Behandling av hjertesvikt	8–16	0,6–1,3
Økt risiko for digitalisbivirkninger	> 33	> 2,6

Tabell 3 Forslag til dosering av digitalis ved hjertesvikt

	Digitoksin	Digoksin
Vanlig vedlikeholdsdose	50 µg (0,05 mg) daglig gitt som en dose	125–250 µg (0,125–0,25 mg) daglig fordelt på to doser
Spredning i dosestørrelse ved vedlikeholdsbehandling	30–100 µg (0,03–0,1 mg) daglig gitt som en dose	62,5–400 µg (0,0625–0,4 mg) daglig fordelt på to doser
Oppstartdose	Vedlikeholdsdosen kan gis fra første dag når det ikke kreves hurtig reduksjon av ventrikkelfrekvensen. Dette reduserer risikoen for feildosering. Ved hjertesvikt oppnås gjerne reduksjon av ventrikkelfrekvens med ACE-hemmer og betablokker	

Manuskriptet ble mottatt 5.9. 2006 og godkjent 6.2. 2007. Medisinsk redaktør Geir Jacobsen.