



# Fra digitoksin til digoksin

---

## LEDER

SIGRID NARUM

E-post: [sigrid.narum@diakonsyk.no](mailto:sigrid.narum@diakonsyk.no)

Sigrid Narum er spesialist i klinisk farmakologi, seksjonsoverlege ved Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet sykehus og leder av spesialitetskomiteen i klinisk farmakologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

Skifte av legemiddel på grunnlag av nye anbefalinger er ikke så enkelt som man skulle tro. Ofte går det mest ut over de eldste og skrøpeligste.

Bruk av digitalispreparater har vært omtalt i Tidsskriftet ved flere anledninger de siste ti årene. Anbefalingene for terapeutiske serumkonsentrasjoner for digitoksin og digoksin ble endret i 2007 (1-3). Deretter ble det eneste registrerte digitoksinpreparatet i Norge avregistrert i desember 2011 (4). Digitoksin ble tatt av markedet på grunn av dårlig råvarekvalitet og derav produksjonsproblemer. Avregistreringen førte til at vel 20 000 digitoksinbrukere måtte bytte til digoksin rundt år 2012.

Digitoksin og digoksin har omtrent samme farmakologiske effekter, men det er betydelige forskjeller i farmakokinetikk og interaksjonspotensial (5). Digitoksin elimineres hovedsakelig ved metabolisme i lever, mens digoksin skilles ut via nyrene. Aldersbetinget reduksjon i nyrefunksjon gir vanligvis større klinisk utslag enn reduksjon i leverfunksjon. Dette kan være en årsak til at man i Norge, som nærmest det eneste landet i den vestlige verden, tidligere foretrakk å bruke digitoksin fremfor digoksin.

En annen forskjell mellom digitoksin og digoksin er halveringstiden. Halveringstiden for digitoksin er vanligvis 4-9 dager, men opptil 25 dager er sett hos de eldste brukerne (6). For digoksin er halveringstiden 1,5-2 døgn, gitt normal nyrefunksjon. Felles for begge legemidlene er at de har et smalt terapeutisk vindu, dvs. at det er kort vei fra virksom konsentrasjon til overdosering, og at de er toksiske ved høye konsentrasjoner. Derfor anbefalte Statens legemiddelverk i forbindelse med bytteprosessen at serumkonsentrasjonen av digoksin skulle måles syv dager etter oppstart og at målingen skulle gjentas etter 14 dager (7).

Det er tidligere vist at byttet fra digitoksin til digoksin i Norge medførte et økt antall henvendelser om disse to legemidlene til Giftinformasjonen i perioden etter avregistreringen, og at de regionale legemiddelinformasjonsentrene (RELIS) mottok til sammen ni fatale bivirkningsmeldinger i 2012 og 2013, mot ingen fatale meldinger de to årene før (4). Det er ikke umulig at oppmerksomheten omkring avregistreringen kan ha ført til at flere bivirkninger ble meldt, og at bivirkninger av legemidlene ble underrapportert i årene før byttet. Men det er også mulig at legemiddelbyttet ikke var så lett som antatt, og at det kan ha medført overdoseringer. I studier basert på rutineprøver analysert ved Oslo universitetssykehus og Haukeland universitetssykehus ble det vist at

serumnivåene for digitoksin før/rundt bytteperioden ofte lå høyere enn referanseområdet, mens det etter overgangen til digoksin var flere prøver som lå innenfor referanseområdet (4, 8). Samtidig var det flere prøver med toksisk konsentrasjon (definert som  $\geq 40$  nmol/l for digitoksin og  $\geq 3,0$  nmol/l for digoksin) etter byttet enn før byttet ved begge sykehus.

Én mulig forklaring på mange høye serumkonsentrasjoner før byttet og flere konsentrasjoner innenfor referanseområdet etter byttet er at bytteprosessen var vellykket, og at det er lettere å dosere digoksin enn digitoksin. En annen mulighet er at dosene før byttet ikke var justert nok ned etter endringen i referanseområdene i 2007 (3). Mer bekymringsfullt er flere toksiske konsentrasjoner etter byttet.

I studien som nå publiseres, er laboratoriedata fra St. Olavs hospital registrert, med inklusjon av pasienter som hadde fått målt serumkonsentrasjoner både før og etter byttet (9). Til forskjell fra de to tidligere studiene har Lien og medarbeidere fulgt enkeltpasienter og gjort et estimat av samlet konsentrasjon av digitalis i de tilfellene der begge legemidler er påvist samtidig. Også ved St. Olavs hospital ble det funnet flere pasienter med toksisk konsentrasjon etter byttet (3 %) enn før (0,3 %). Det var særlig de eldste, dvs. pasienter eldre enn 80 år, og kvinner, som risikerte overdosering. Siden enkeltpasienter ble fulgt gjennom bytteprosessen, kunne forfatterne også oppsummere hvor mange serumkonsentrasjonsanalyser som ble tatt av den enkelte og om anbefalingen fra Legemiddelverket ble fulgt. Det viste seg at kun 17 % fikk målt serumkonsentrasjonen i tråd med anbefalingene (7). Alle de tre artiklene om byttet fra digitoksin til digoksin viser at byttet kanskje ikke var så enkelt som man trodde. Studiene viser også hvordan bruk av laboratoriedata innsamlet for rutineformål kan brukes til å evaluere en slik bytteprosess i etterkant.

---

#### LITTERATUR:

1. Madsen S, Holene E. Lavere digitalisdosering ved hjertesvikt. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1053 - 4. [PubMed]
2. Reikvam A. Endret dosering av digitalis. Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 1324. [PubMed][CrossRef]
3. Hønnås A, Reimers A, Spigset O. Dosering av digitoksin i klinisk praksis. Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 1334 - 6. [PubMed][CrossRef]
4. Haga C, Opdal MS, Tuv SS et al. Legemiddelsikkerhet ved bytte av digitalispreparat i Norge. Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 1714 - 8. [PubMed][CrossRef]
5. Norsk legemiddelhåndbok. L8.11 Hjerteglykosider. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2017. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/65548?expand=1> (11.9.2018).
6. Bøhmer T, Røseth A. Prolonged digitoxin half-life in very elderly patients. Age Ageing 1998; 27: 222 - 4. [PubMed][CrossRef]
7. Statens legemiddelverk. Overgang fra digitoksin til digoksin hos voksne. <https://legemiddelverket.no/nyheter/overgang-fra-digitoksin-til-digoksin-hos-voksne> (11.9.2018).
8. Schjøtt J, Torgauten HM, Bjånes TK. Shortage of digitoxin and switching to digoxin in Norway: a retrospective study of blood samples submitted to a clinical pharmacology laboratory. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2017; 121: 74 - 7. [PubMed][CrossRef]
9. Lien K, Spigset O, Westin AA. Overgangen fra digitoksin til digoksin i årene 2011-13. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/18.0093. [CrossRef]

---

Publisert: 1. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0700

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no