

Anbefalingene for terapeutisk serumkonsentrasjon for digitalis er senket, selv om dokumentasjonen ikke er ideell. En samlet vurdering tilsier at det er riktig

## Endret dosering av digitalis

■ Digitalis ble introdusert i klinisk medisin i en tid da kravene til dokumentasjon av medikamenteffekter var mindre stringente enn i dag. Gjennom mange år ble spørsmålet reist om hjertesviktpasienter med sinusrytme hadde nytte av å bruke digitalis. DIG-studien som ble gjennomført tidlig i 1990-årene, var et randomisert kontrollert klinisk forsøk som viste at sammenliknet med placebo hadde pasientgruppen som fikk digoksin færre sykehusinnleggelser og en ikke-signifikant tendens til redusert mortalitet på grunn av hjertesvikt. Samlet sett ble resultatene tolket som en liten, men gunstig effekt i favor av digitalis (1).

I de følgende årene ble det publisert post hoc-analyser av DIG-materialet, og det høyst relevante temaet om doser og serumkonsentrasjon av digoksin ble gjenstand for undersøkelse. Disse analysene er ikke basert på et randomisert materiale, derimot er det foretatt ny gruppeinndeling på basis av nivået av serumdigoksin (2–4). Pasienter ble gruppert i henhold til «lavt», «middels» og «høyt» nivå av normal serumkonsentrasjon av digoksin. Analysene viste at gruppen med «høyt nivå» hadde høyest dødelighet. Men denne pasientgruppen hadde også mest alvorlig hjertesvikt (NYHA-gradering), flest objektive tegn på hjertesvikt, høyest kreatininnivå og lavest estimert glomerulusfiltrasjonsrate (GFR). Dette er kjente risikofaktorer for kardiovaskulær død, og økt dødelighet for gruppen med «høy normal serumkonsentrasjon» av digoksin kan knyttes til risikofaktorene. Etter justering for disse konfunderende faktorene gjennom multivariatanalyser var det fortsatt høyest dødelighet i gruppen med høyest digoksinnivå. Dette resultatet må likevel tolkes med varsomhet, idet restkonfundering kan være til stede.

Å forlate randomiseringen og gjøre post hoc-analyser slik man har gjort her, ofte ved sammenslåing og omgruppering av to aktive behandlingsgrupper, er ikke uvanlig. Data fra godt gjennomførte kliniske forsøk behandles ofte slik. Men resultatene av denne type post hoc-analyser kan ikke oppfattes som bevis, selv om de kan være hypotesegenererende. Problemet kan være at lesere – i forlengelse av oppfatningen av et solid gjennomført kontrollert forsøk – tolker resultatene til å ha beviskraft på linje med resultatene fra den randomiserte hovedstudien. Det kan derfor ikke sies at det er ført bevis for at «høy normal serumkonsentrasjon» av digoksin forårsaker dødsfall. Likevel er det på basis av post hoc-analysene anbefalt at terapeutiske serumkonsentrasjoner for digitalis senkes, for digoksin til 0,6–1,2 nmol/l (2–4) og for digitoksin til 8–15 nmol/l (5, 6). Man har anbefalt å endre dosering av digitalis i tråd med dette.

Er dette riktig? Dokumentasjonen er som nevnt ikke ideell, men på den annen side er det åpenbare svakheter i grunnlaget for den doseringen som har vært gjeldende i en årrekke. I fravær av kontrollerte klinisk forsøk må vi gjøre vurderinger på grunnlag av annen medisinsk viten. Nyere kunnskap taler for at effekten av digitalis, moderat økning av kontraktsjonskraft og reduksjon av hjertefrekvens, fremkommer ved sammensatte virkningsmekanismer. Nevrohumoral modulering, gjennom økt parasympatikusvirkning (vaguseffekt) og redusert sympatikusaktivitet, bidrar trolig mest til positiv digitaliseffekt. Denne effekten oppnås ved lave medikamentkonsentrasjoner (7). Lavere digitalisdosering innebærer også at digitalisbehandlingen blir tryggere, fordi avstanden mellom terapeutisk serumkonsentrasjon og toksiske konsentrasjoner blir større. En samlet vurdering tilsier derfor at det er riktig å endre doseringsanbefalingene.

Har leger endret praksis hva angår digitalisdosering etter at de nye anbefalingene kom? Dette har Arne Hønnås og medarbeidere sett på i en studie som publiseres i dette nummer av Tidsskriftet (8). De undersøkte utviklingen av digitoksinkonsentrasjoner i serum i prøver sendt til forfatterens laboratorium i årene 2000–08. I de fleste land brukes digoksin mest, mens digitoksin har storparten av det norske markedet, trolig på grunn av norske forskningsstradisjoner knyttet til digitoksin. Hønnås og medarbeidere fant at median digitoksinkonsentrasjon ikke endret seg i tidsrommet 2000–06, men hadde deretter en lett fallende tendens frem til 2008. Mediankonsentrasjonen var imidlertid fortsatt så høy som 19 mmol/l ved utgangen av 2008, altså godt over de nye anbefalte verdiene. En forklaring på dette kan være at legene ikke har funnet at det er ført gode nok bevis for at doseendring bør implementeres i klinisk praksis. Mer sannsynlig er det at det tar lengre tid å introdusere en slik omlegging og at doseringsendringer i klinisk praksis er på gang. Man skal huske at de tre omtalte post hoc-analysene av DIG-studien ble publisert i 2003, 2005 og 2006 (2–4), og publikasjoner særlig beregnet på den norske medisinske profesjon utkom i 2007 (5, 6). Det blir interessant å se hva som skjer i de kommende år, og Hønnås og medarbeidere bør videreføre studiene av doseringspraksis for digitalis.

Det kan ikke sikkert fastslås, med basis i den kunnskap som i dag er tilgjengelig, hva som er den optimale digitalisdoseringen. Men konklusjonen er at omleggingen synes riktig og at bruk av lavere doser letter digitalisbehandlingen. Samtidig er det følgende et viktig poeng, ikke minst for klinikere med lang erfaring med digitalisbehandling: Det er ikke fremkommet holdbare bevis for at digitaliskonsentrasjoner i det som i årevis har vært regnet som øvre del av normalområdet, har forårsaket økt dødelighet blant digitalisbehandlede pasienter.

**Åsmund Reikvam**  
asmund.reikvam@medisin.uio.no

.....  
*Åsmund Reikvam (f. 1944) er professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, og er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer.*  
.....

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–33.
2. 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.
3. Adams KF jr., Patterson JH, Gattis WA et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 497–504.
4. Ahmed A, Rich MW, Love TE et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalisation in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178–86.
5. Madsen S, Holene E. Lavere digitalisdosering ved hjertesvikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1053–4.
6. Skomedal T, Osnes JB. Endring av anbefalt terapeutisk serumkonsentrasjonsområde for digoksin og digitoksin. *Hjerteforum* 2007; 20: 27–31.
7. Adams KF jr., Gheorghiadu M, Uretsky BF et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 946–53.
8. Hønnås A, Reimers A, Spigset O. Dosering av digitoksin i klinisk praksis. *Tidsskr Nor Legeforen* 2010; 130: 1334–6.