

Svag evidens för digoxin vid förmaksflimmer

? Finns evidens för digoxin vid förmaksflimmer?

Frågan gäller en kvinna i 70-årsåldern med förmaksflimmer och nedsatt njurfunktion. Digoxin används i dag både vid förmaksflimmer och vid hjärtsvikt. Rekommenderad referensgräns för S-digoxin är <1,4 nmol/l, men vad baseras denna gräns på och gäller den för ovan beskrivna patient?

SVAR: HELENA M HOLMGREN/ROLAND LENNÉSTÅL, ELINOR (Umeå), april 2011

Drugline nr: 24165

Referensintervallet för S-digoxin har ändrats från 0,65–2,6 nmol/l till <1,4 nmol/l. Beslutet baserades främst på den randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade DIG-studien (Digitalis Investigation Group) och subgruppsanalyser utifrån denna. Studien omfattade 7 788 hjärtsviktpatienter [1]. Referensgränsen <1,4 nmol/l gäller alltså endast för hjärtsviktpatienter.

Vid behandling av förmaksflimmer finns inga fastställda gränser, dosen justeras i stället efter farmakodynamisk effekt på frekvensreglering, förutsatt att serumkoncentrationen ligger under intoxikationsnivån [Krister Lindmark, Umeå, pers medd, 8 april]. Erfarenhetsmässigt krävs ofta S-digoxin >1,4 nmol/l för att uppnå tillräcklig frekvensreglerande effekt. Hos patienter med enbart förmaksflimmer föreslås att andra frekvensreglerande läkemedel (t ex beta-blockerare) används för att undvika risken för digoxinintoxikation [2].

I en prospektiv studie på 899 patienter som behandlades med digoxin för för-

maksflimmer och/eller hjärtsvikt studerades incidensen av digoxinintoxikation i relation till ålder [3]. Resultaten visade ingen toxicitet vid S-digoxin 0,6–1,8 nmol/l, medan alla patienter med S-digoxin >3,8 nmol/l upplevde intoxikations-symtom. Mellan 1,8 och 3,7 nmol/l sågs ett överlappande intervall där endast vissa patienter utvecklade intoxikation. Ju äldre patienter, desto bredare och längre var detta överlappande intervall; från 3–3,7 (51–60 år) till 1,8–3,3 (>81 år) nmol/l. Incidensen av digoxinintoxikation ökade också med åldern, från 4 (51–60 år) till 44 procent (>81 år) i överlappande intervall. Alla patienter >71 år hade bra njurfunktion, vilket pekar på att ålder – inte njurfunktion – är en riskfaktor för digoxinintoxikation.

Endast två ytterligare relevanta studier hittades angående förmaksflimmer och digoxin. En studie från 1970-talet på 135 förmaksflimmerpatienter där S-digoxin <2,6 nmol/l inte utgjorde ökad risk för intoxikation. Den andra var en fallserie från 1990-talet på 82 patienter med förmaksflimmer och/eller hjärtsvikt. En stor majoritet (72 procent) hade symtom på digitalisintoxikation vid normaldosering (≤2,6 nmol/l). Detta antogs bero på att äldre har färre bindningsställen och minskad distributionsvolym för digoxin samt att njurfunktion och ålder i sig kan påverka serumkoncentrationen av digoxin.

Studierna visar att S-digoxin <2,6 nmol/l utgör liten risk för digitalisintoxikation vid förmaksflimmer. Från 1,8 nmol/l utvecklar vissa (särskilt äldre) patienter intoxikationssymtom, varför S-digoxin <1,8 nmol/l bör eftersträvas vid behandling av förmaksflimmer hos äldre. I praktiken ställs behandlingen in efter den enskilda patientens effekt- och toleransnivå för biverkningar.

I en subgruppsanalys av DIG-studien studerades mortalitet och sjukhusinläggning hos äldre hjärtsviktpatienter med digoxin [4]. Resultaten visade bättre effekt på mortalitet och sjukhusinläggning hos äldre (≥65 år) vid lägre S-digoxin (0,6–1,2 nmol/L) än vid högre (≥1,3 nmol/l) eller vid placebo. Riskfaktorer för högt S-digoxin var ålder ≥65 år, nedsatt njurfunktion och lungödem.

I en multicenterstudie undersöktes ålder som riskfaktor för digoxinbiverk-



ningar [5]. Resultaten visade att ålder (≥80 år) ökade risken att drabbas av digoxinbiverkningar med 2,3 gånger. Högre ålder var även associerad med 4,5 gånger högre arytmirisk. Tre subgruppsanalyser av DIG-studien visar att digoxin-effekten skiljer mellan könen [6–8]. Kvinnor med hjärtsvikt hade i den första studien ökad

mortalitetsrisk, i den andra minskad morbiditet och oförändrad mortalitet vid lågt S-digoxin (0,6–1,2 nmol/l). Digoxinbehandling av män med hjärtsvikt med S-digoxin 0,6–1,2 nmol/l var i samtliga tre studier förenad med lägre mortalitet, kardiovaskulär död och död i förvärrad hjärtsvikt än högre koncentrationer eller placebobehandling.

Sammanfattningsvis är evidensen för digoxin vid behandling av förmaksflimmer svag. Vid förmaksflimmer bör andra frekvensreglerande läkemedel användas i första hand på grund av intoxikationsrisken. Äldre kvinnor med nedsatt njurfunktion är särskilt känsliga för intoxikation. S-digoxin bör därför hållas så lågt som möjligt och anpassas efter patientens kliniska symtom vad gäller frekvensreglerande effekt och biverkningar. Erfarenhetsmässigt krävs ofta S-digoxin >1,4 nmol/l för att uppnå tillräcklig frekvensreglerande effekt. Vid hjärtsviktsbehandling uppnås den neurohormonella effekten tillsammans med viss inotrop effekt redan vid S-digoxin <1,4 nmol/l, medan högre doser ökar risken för digitalisintoxikation och mortalitet.

REFERENSER

1. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525–3.
2. Sameri RM, Soberman JE, Finch CK, Self TH. Lower serum digoxin concentrations in heart failure and reassessment of laboratory report forms. *Am J Med Sci*. 2002;324(1):10–3.
3. Miura T, Kojima R, Sugiura Y, Mizutani M, Takatsu F, Suzuki Y. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother*. 2000;34(4):427–32.
4. Ahmed A. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in geriatric heart failure: importance of low doses and low serum concentrations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(3):323–329.
5. Pahor M, Guralnik JM, Gambassi G, Bernabei R, Carosella L, Carboni P. The impact of age on risk of adverse drug reactions to digoxin. For The Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1305–14.

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och apotekare Fadiea Al-Aieshy, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på <http://www.lic.nu>.