

Fra: Kari Olsen [Kari.Olsen@helse-sorost.no]
Sendt: 27. april 2012 13:04
Til: Akershus universitetssykehus; Oslo universitetssykehus HF; SIVHF PB Firmapost; SSHF PB Postmottak, Felles; SUNHF PB Firmapost Felles postkasse; Sykehusapotekene HF; Sykehuset Innlandet HF; Sykehuset Telemark HF; Postmottak Sykehuset Østfold; VVHF PB Postmottak Vestreviken
Kopi: HSORHF PB Postmottak; Alice Beathe Andersgaard; Anita Schumacher; Einar Hysing; Erik Omland; Halfdan Aass; Halfrid Waage (STHF); Hans Iver Børresen; Hans-Petter H.Johannessen; Jacob Mosvold; Lund Jan Henrik; Kirsti Bjune; Per Engstrand; Stein Vaaler
Emne: Retningslinjer Digitoksin til digoksin OUS
Vedlegg: Bruk av digitalisglykosid til voksen pasient inkludert overgang fra digitoksin til digoksin e-Håndbok.pdf

Til orientering og videre distribusjon til relevante avdelinger/personer internt i helseforetakene/sykehusene.

Informasjonen sendes kun på e-post.

Mvh

For Alice Beathe Andersgard, fagdirektør

Kari Olsen
Rådgiver
Medisin og helsefag
Tlf: 02411 / 95 17 95 81

SYKEHUSET ØSTFOLD	
Sykehusadministrasjonen	
SAK 12/1	DOKN 21
REG DATO 30 APR. 2012	
ARKIV P	ARKIV S
KODE 999	KODE
AVD FAG	SAKSE JHL

HELSE  SØR-ØST

Helse Sør-Øst RHF

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Parkgata 36, Hamar
kari.olsen@helse-sorost.no - postmottak@helse-sorost.no

 Oslo universitetssykehus	Retningslinje Bruk av digitalisglykosid til voksen pasient, inkludert overgang fra digitoksin til digoksin OUS Nivå 1 / Pasientrettet arbeid / Legemidler		
Dokument-ID: 20756 Versjon: 3	Utarbeidet av: Laila Irene Bruun	Godkjent av: Einar Sorterup Hysing	Godkjent fra: 24.04.2012

1. Endringer siden forrige versjon

Anbefalt dose er redusert i forhold til første versjon, blodprøvemonitorering er utdypet og det er satt inn lenke til informasjon ved bruk av motgift Digibind®/Digifab®.

2. Hensikt og omfang

Digitoxin® "Nycomed" er avregistrert, og pasienter som skal starte opp eller bruker digitalis må få dette som digoksin (Lanoxin® 0,250 mg ev. Digoxin® "DAK" 250 mikrogram tabletter eller Digoxin® "DAK" 62,5 mikrogram tabletter). Dette medfører også at pasienter som allerede bruker digitoksin, må gå over til digoksin. Denne retningslinjen gir generell informasjon om dosering ved oppstart av digoksin, overgang fra digitoksin til digoksin, monitorering og informasjon om antidot.

De to digitalisglykosidene har omtrent samme farmakologiske effekter når de brukes i ekvipotente doser, bortsett fra at digoksin har noe mindre vagusstimulerende effekt. Bivirkningsprofilen er relativt lik, men det er ulikheter i virkestoffenes farmakokinetikk og legemiddelinteraksjoner. I tillegg må nyrefunksjonen vurderes nøye for riktig doseinnstilling av digoksin.

Alternative søkeord: digitoxin, digoxin, digitalis, digitalisglykosider, hjerteglykosider

3. Ansvar

Linjeleder er ansvarlig for at retningslinjen er kjent blant helsepersonell og at den følges.

Behandelende lege må kritisk vurdere indikasjon for bruk av digitalisglykosider.

Behandelende lege har ansvar for at riktig dose ordineres og at konvertering fra digitoksin til digoksin skjer på en medisinsk korrekt måte med basis i denne retningslinjen. Indremedisiner eller kardiolog kan kontaktes ved behov for ytterligere informasjon eller rettleiding.

4. Fremgangsmåte

Generell informasjon:

- Til pasienter med behov for digitalis og som ikke bruker dette fra før, skal det benyttes digoksin (Lanoxin® eller Digoxin® "DAK").
- Pasienter som allerede bruker digitoksin skal fortsatt bruke dette under innleggelsen og ved utskrivning. **Et fullstendig bytte fra digitoksin til digoksin tar minst 3 uker (avhenger av nyrefunksjon).** Det er derfor lite hensiktsmessig å begynne dette byttet under sykehusinnleggelsen, med mindre pasienten er innlagt over lengre tid eller er til oppfølging ved poliklinikk. For beskrivelse av overgang fra digitoksin til digoksin, se nedenfor.
- I de tilfeller hvor bytte ikke er foretatt i sykehus, bør det spesifiseres i epikrisen at pasienten skal bytte over til digoksin hos fastlegen.

Dosering, oppstart

Dosering av digoksin må individualiseres og avhenger av pasientens nyrefunksjon, alder, vekt og mulig interagerende legemidler.

Langsom digitalisering: Anbefales når hurtigdigitalisering ikke er nødvendig. Pasienten settes da direkte på vedlikeholdsdosen, dvs. 0,125 - 0,250 mg (vanligvis 0,125 mg) daglig ved atrieflimmer og hjertesvikt. Dosen må justeres ut i fra medikamentfastende serumkonsentrasjonsmålinger (se nedenfor). For pasienter med økt følsomhet overfor digoksin kan det være tilstrekkelig med 0,0625 mg (= 62,5 mikrogram) daglig eller mindre, mens enkelte pasienter kan ha behov for en høyere dose.

Ved hjertesvikt NYHA klasse III-IV anbefales det å konferere med spesialist i indremedisin/kardiologi ved konvertering.

Tablettene tas til samme tid hver dag.

Hurtig digitalisering:

Gjennomføres i akutte tilfeller. OBS Nyrefunksjon.

- Peroralt: 0,500 mg kan gis peroralt initialt, deretter 0,250 mg med 4-8 timers mellomrom, vanligvis ikke over 2,0 mg.
- IV: 0,5-1 mg (kun til pasienter som ikke har fått hjerteglykosider i løpet av de to foregående ukene). I noen tilfeller

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Retningslinje Bruk av digitalisglykosid til voksen pasient, inkludert overgang fra digitoksin til digoksin	Utskriftsdato: 26.04.2012
Utarbeidet av: Laila Irene Bruun	Side 1 av 4
Godkjent av: Einar Sorterup Hysing	Dokument-ID: 20756 - Versjon: 3

kan det være nødvendig med høyere dose enn normalt (opptil 1,5 mg).

50 % av den totale metningsdosen gis initialt, etter 4-8 timer gis 25 % av den totale metningsdosen, og etter ytterligere 4-8 timer gis de resterende 25 %. Klinisk respons må vurderes før hver tilleggsdose.

Hver dose fortynnes med NaCl 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml minst 1:4 (kan godt blandes direkte i 50-100 ml pose), og gis som i.v. infusjon over 10 til 20 minutter.

- Intramuskulær injeksjon bør unngås fordi det kan gi smertefull nekrose.

Digitalisering av og vedlikeholdsdosering hos intensivpasienter

Indikasjon for behandling med digoksin til intensivpasienter bør vurderes nøye. Behandlingen bør fortrinnsvis gis intravenøst. Digoksin utskilles uendret via nyrene ca. 80% og forsiktighet bør derfor utvises ved oliguri eller manifest nyresvikt. For farmakokinetiske data, se tabellen nedenfor.

Startdose ved normal nyrefunksjon: 0,5-1 mg i.v., i noen tilfeller kan det være nødvendig med høyere dose enn normalt (opptil 1,5 mg). Deretter 0,125-0,250 mg (= 125 - 250 mikrogram) i.v. daglig.

Intensivpasienter med nyresvikt: se tabell nedenfor "Ved nyresvikt".

OBS! Toksisitet forsterkes ved hypokalemi og hypomagnesemi som kan oppstå under dialyse/hemofiltrasjon.

Ved CRRT (kontinuerlig hemofiltrasjon/dialyse): Doserer etter estimert GFR ut i fra CRRT type og CRRT dose. Justeres ut fra s-konsentrasjonsmålinger av digoksin.

Husk daglig monitorering av s-konsentrasjon (medikamentfastende). Initialt anbefales en s-konsentrasjon i området 0,6-1,3 nmol/l, men følsomheten er individuell og dosering styres etter terapeutisk effekt under kontroll av s-konsentrasjonsmålinger.

Monitorering etter administrasjon av metningsdose:

Serumkonsentrasjonen av digoksin konsentrasjon kan måles 12-24 timer etter administrering. Målinger tatt så tidlig gir indikasjon på forholdet mellom digoksinkonsentrasjon i serum og effekt, men har liten verdi i vurderingen av vedlikeholdsdose.

For videre monitorering av digoksin, se nedenfor, under "Dosering, overgang fra digitoksin til digoksin".

Bytte av administrasjonsmåte - fra peroral til intravenøs

Når en bytter fra peroral til intravenøs administrasjon bør dosen reduseres med 30%. Biotilgjengeligheten for digoksin etter peroral administrasjon er ca. 70%.

Dosering, overgang fra digitoksin til digoksin

Seponering og oppstart for ikke-inneliggende pasienter

Effektene av digitoksin og digoksin på hjertet er additive, og de to medikamentene skal IKKE gis samtidig! Digoksin utskilles via nyrene, og pasienter med nedsatt nyrefunksjon har derfor redusert eliminering (OBS! eldre). Av disse grunner bør man måle både digitoksin og digoksin ved overgang fra det ene til det andre medikamentet. Konsentrasjonen av digitoksin bør være ned mot subterapeutisk nivå før oppstart av digoksin (se monitorering nedenfor).

Digitoksin seponeres i 7 dager før oppstart av digoksin. Forutsatt serumkonsentrasjon ned mot subterapeutisk konsentrasjon av digitoksin (se monitorering nedenfor), starter man forventet vedlikeholdsdose av digoksin på dag 8, dvs. 0,125 - 0,250 mg (vanligvis 0,125 mg) daglig ved atrieflimmer og hjertesvikt. Dosen må justeres ut i fra medikamentfastende serumkonsentrasjonsmålinger. For pasienter med økt følsomhet overfor digoksin kan det være tilstrekkelig med 0,0625 mg (= 62,5 mikrogram) daglig eller mindre, mens enkelte pasienter kan ha behov for en høyere dose.

Ved hjertesvikt NYHA klasse III-IV anbefales det å konferere med spesialist i indremedisin/kardiologi ved konvertering.

Tablettene tas til samme tid hver dag.

Ekvipotente doser av digitoksin og digoksin (gjelder ved normal nyrefunksjon)

- 0,025 mg (= 25 mikrogram) digitoksin tilsvarer 0,125 mg (= 125 mikrogram) digoksin daglig

- 0,050 mg (= 50 mikrogram) digitoksin tilsvarer 0,250 mg (= 250 mikrogram) digoksin daglig

- ved ujevn daglig dosering av digitoksin regnes ukedosen om til jevn daglig digoksindose. **Digoksin bør doseres daglig pga kort halveringstid.** Ved ukedoser på 0,175-0,349 mg (= 175 - 349 mikrogram) digitoksin kan en daglig dose på 0,125 mg (= 125 mikrogram) digoksin forsøkes. Ved ukedoser på 0,350-0,699 mg (= 350 - 699 mikrogram) digitoksin, kan en daglig dose på 0,250 mg (= 250 mikrogram) digoksin forsøkes.

Ved nyresvikt:

Serumnivåer av digoksin og kalium må følges nøye!

Vedlikeholdsdosen av digoksin baseres på tabellen under, og det anbefales å starte i nedre doseområde av

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Retningslinje Bruk av digitalisglykosid til voksen pasient, inkludert overgang fra digitoksin til digoksin		Utskriftsdato: 26.04.2012
Utarbeidet av: Laila Irene Bruun	Godkjent av: Einar Sorterup Hysing	Dokument-Id: 20756 - Versjon: 3
		Side 2 av 4

pasientsikkerhetsmessige hensyn (2):

GFR (ml/min)	Dose
30-60 (moderat svikt)	0,125-0,250 mg/dag
15-30 (alvorlig svikt)	0,0625 (= 62,5 mikrogram) - 0,125 mg/dag
< 15 (terminal svikt)	0,0625 mg/dag (= 62,5 mikrogram) eller annenhver dag

Monitorering:

Digoksin kan være vanskelig å dosere korrekt. Medikamentet skilles ut via nyrene slik at pasienter med redusert nyrefunksjon er spesielt utsatt for å få høye konsentrasjoner og forgiftninger. Før oppstart og under behandling med digoksin må nyrefunksjonen kontrolleres. Nyrefunksjonen reduseres ytterligere ved dehydrering, f.eks. feber. Eldre pasienter må følges spesielt nøye.

Serumkonsentrasjon av digitoksin tas ca 1 uke etter seponering. Serumkonsentrasjonen skal være ned mot subterapeutisk konsentrasjon av digitoksin før man starter med forventet vedlikeholdsdose av digoksin. Det anbefales dessuten at nyrefunksjon kontrolleres ved måling av s-kreatinin og estimert GFR.

Ved oppstart av digoksin tas første konsentrasjonsmåling ca 7 dager etter oppstart og andre måling ca 14 dager etter oppstart av digoksin. Blodprøve tas før digoksin-dosen inntas den aktuelle dagen, dvs. medikamentfastende. Konsentrasjonen av digoksin kan, selv ved konstant dosering, variere over tid, og behandlingen med digoksin bør derfor følges med regelmessige konsentrasjonsmålinger. Videre oppfølging avhenger av serumnivå og klinisk situasjon, særlig i forhold til nyresvikt og interaksjonsproblematikk.

Terapiområde for digitoksin: 8 - 15 nmol/l

Terapiområde for digoksin: 0,6 - 1,3 nmol/l

For ytterligere informasjon, se intranettsidene til [Seksjon for klinisk farmakologi](#).

Følgende bør bemerkes:

- **Toksisk reaksjon sees ved konsentrasjoner > 2,6 nmol/l**, men bivirkninger kan oppstå ved lavere serumkonsentrasjon av digoksin, særlig hos eldre.
- **Kognitive bivirkninger** (manifest delirium ("akutt konfusjon")) hos eldre. Dette gjelder spesielt hos utsatte personer (f.eks. ved samtidig demens eller andre hjerneorganiske sykdommer), og kan observeres ved serumkonsentrasjoner som ikke er langt over det anbefalte terapiområdet.
- **Hypokalemi** øker risikoen for digoksinrelaterte bivirkninger/toksisitet, og s-kalium må derfor følges nøye under behandlingen.

Forsiktighetsregler og bivirkninger

Se preparatomtale for Lanoxin® i [Legemiddelverkets søkebase](#) eller [Felleskatalogen](#).

Digoxin® "DAK" er tillatt solgt i Norge uten markedsføringstillatelse, dansk preparatomtale finnes her: [Digoxin "DAK"](#)

Se tabellen under for oversikt over farmakokinetiske ulikheter for de to digitalisglykosidene.

Interaksjoner

Digoksin har **mange potensielle interaksjoner** med andre legemidler, og et annet interaksjonsmønster enn digitoksin. Se preparatomtale i [Legemiddelverkets søkebase](#), [Felleskatalogen](#) eller dansk preparatomtale, [Digoxin "DAK"](#), eventuelt en interaksjonsdatabase (f.eks. [interaksjoner](#))

Antidot:

Digoxin-specific antibody (Digifab® /Digibind®). Hovedlager: Medisinsk intensiv (AMIE1)- Ullevål, antidotlager (oppbevares i kjøleskap), telefon (221) 19124.

I tillegg oppbevares ett hetteglass i kjøleskap ved Intensivavdelingen Aker, telefon (228) 94575.

Behandling med digoxin-specific antibody er beskrevet av Giftinformasjonen på Helsebibliotekets hjemmeside:

[Behandlingsanbefaling ved digitoksin- eller digoksinforgiftning](#)

Legemiddelformer

Lanoxin®: 0,250 mg (= 250 mikrogram) tabletter med delestrek, mikstur 50 mikrogram/ml og inj. væske 0,25 mg/ml (=250 mikrogram/ml).

Digoxin® "DAK" 62,5 mikrogram (= 0,0625 mg) og Digoxin® "DAK" 250 mikrogram (=0,250 mg) tabletter uten delestrek.

Farmakokinetiske ulikheter mellom de to digitalisglykosidene (ref 6):

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Retningslinje Bruk av digitalisglykosid til voksen pasient, inkludert overgang fra digitoksin til digoksin			Utskriftsdato: 26.04.2012
Utarbeidet av: Laila Irene Bruun	Godkjent av: Einar Sorterup Hysing	Dokument-Id: 20756 - Versjon: 3	Side 3 av 4

	Digitoksin	Digoksin
Biotilgjengelighet (%)	> 90	60–80
Begynnende effekt		
o Peroralt (timer)	1–2	0,5
o I.v. (minutter) ^a	20	5–10
Plasmaproteinbinding (%)	97	25
Metabolisme (%)	90	10
Renal utskillelse (uomdannet) (%)	5	80
Vedlikeholdsdosering v/nyresvikt	Uendret	Reduseres
Metningsdose (mg) ^b	0,4–0,6	0,5–1,0
Terapeutisk plasmakons. (nmol/l) ^c	8–15	0,6–1,3 * (høyere hos barn)
Peroral/i.v. vedlikeholdsdose	1 til 1	1,3–1,5 til 1
Plasmahalveringstid (døgn)	4–9	1,5–2 (v/normal nyrefunksjon) ^d

a) Effekt på rytmeforstyrrelser kommer raskere (få minutter) enn effekten på kontraktil kraft (timer).

b) Vedlikeholdsdosen kommer i tillegg

c) De terapeutiske serumkonsentrasjoner som nå anbefales, er lavere enn de som var vanlig tidligere.

*) Verdi tilpasset preparatomtalen

d) Forlenget inntil 4 døgn ved uremi.

5. Definisjoner

6. Avvik eller dissens

Risikovurdering

- Fare for forbyttning av legemiddel pga navnelikheter - digitoksin/digoksin og Lanoxin®/Levaxin®.
- Fare for overdosering. Dette kan være pga. misforståelse ved bytte av preparat (Fra digitoksin til digoksin (Lanoxin®; Digoxin®), misforståelse vedrørende benevnning eller på grunn av administrering av feil preparat.
- Mangelfull informasjon ved overgang mellom omsorgsnivåer
- Mangelfull monitorering
- Feil ved opptak av legemiddelanamnese, feil i legemiddel eller dose registrert i legemiddelkurve, feil legemiddel eller dose administrert, feil legemiddel eller dose oppgitt i epikrise ved utskrivelse.

7. Referanser

1. Preparatomtale (SPC): Felleskatalog - SPC Lanoxin
2. The Renal Drug Handbook, edited by: Caroline Ashley, Aileen Currie (UK Renal Pharmacy Group), 3rd ed, 2009, Radcliff Publishing, UK. Tilpasset norske referanseområder for nyresvikt.
3. Preparatomtale Digoxin FASS (svensk legemiddelkatalog): [FASS - digoxin](#)
4. Preparatomtale (SPC) fra The electronic Medicines Compendium (eMC) Storbritannia: [Digoxin injection](#)
5. Lexi-Drugs, Lexicomp Online på helsebibliotekets hjemmeside, søk "digoxin": [Lexicomp](#)
6. Legemiddelhåndboken, søk "digitalis" i søkefeltet: [Legemiddelhåndboken](#)
7. Dansk preparatomtale, Sundhedsstyrelsen, [Digoxin - DAK](#)

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Retningslinje Bruk av digitalisglykosid til voksen pasient, inkludert overgang fra digitoksin til digoksin	Utskriftsdato: 26.04.2012
Utarbeidet av: Laila Irene Bruun	Godkjent av: Einar Sorterup Hysing
Dokument-Id: 20756 - Versjon: 3	Side 4 av 4