

Eldre mann med atrieflimmer og forverret diabetes

En mann i slutten av 70-årene med velregulert diabetes mellitus type 2 de siste sju årene fikk plutselig en kraftig økning i nivået av blodglukose og hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}). Etter hvert ble en sannsynlig årsak avdekket. Etter tiltak sank verdiene raskt tilbake til vanlig nivå.

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

Se kommentar side 1105

Ketil Arne Espnes

ketil.espnes@legemidler.no
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

Rikke Holm Løvaas

Regionalt legemiddelinformasjonscenter
St. Olavs hospital

Olav Spigset

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital
og
Institutt for laboratoriemedisin, barne- og
kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Pasienten var en mann i slutten av 70-årene som hadde hatt diabetes type 2 i sju år. Sykdommen hadde vært behandlet med kosttiltak og fysisk aktivitet. På tross av at vekten hadde gått ned, var han fortsatt å anse som overvektig. I tillegg hadde han atrieflimmer som ble behandlet med verapamil (Isoptin Retard) 120 mg daglig uten sviktutvikling og med adekvat ventrikkelrytme. Pasienten hadde motsatt seg behandling med warfarin, men hadde i alle disse årene tatt acetylsalisylsyre (Albyl-E) 75 mg daglig i stedet. Sykdommen hadde hele tiden vært godt regulert, med HbA_{1c}-verdier mellom 5,7% og 6,3% [referanseområde 4,3–5,6%] de fire foregående år (fig 1).

Under en rutinekontroll klaget pasienten på redusert fysisk funksjon – han ble tungpusten og sliten av å gå i selv lette motbakker. Symptomer og klinisk undersøkelse tydet på begynnende hjertesvikt, sannsynlig betinget i hurtigere ventrikkelfrekvens, som verifisert på EKG. I samråd med pasienten ble det besluttet å starte behandling med digitoksin, initialt med 0,1 mg daglig fem av sju dager i uken, med senere dosetilpasning etter serumkonsentrasjonsmålinger.

Hos en eldre mann med forverring i hjertesvikt, antatt betinget i atrieflimmer der ven-

trikkelrytmen er blitt hurtigere, og som over tid har brukt verapamil 120 mg daglig, anses digitoksin som et godt valg. Det er i tråd med retningslinjene fra den europeiske kardiologiforeningen (1). Hjerterytmen bør imidlertid følges nøye på grunn av økt fare for bradyarytmi ved kombinasjon med verapamil (2). Det er også viktig med forsiktig opptrapping og gjentatte serumkonsentrasjonsmålinger av digitoksin, siden samtidig behandling med verapamil øker digitoksinnivået med i gjennomsnitt 30–40% (2).

Ved neste kontroll ti uker senere hadde pasienten subjektivt adekvat hjertefunksjon. Han var ikke lenger tungpusten ved anstrengelser og aktivitetsnivået var normalisert. Ved klinisk undersøkelse var han ikke lenger sviktpreget, og EKG-undersøkelse viste at ventrikkelrytmen var tilbake på adekvat nivå. Serumkonsentrasjonen av digitoksin tatt i mellomtiden var 20 nmol/l (daværende referanseområde 15–33 nmol/l). Ved rutinemåling av HbA_{1c}-nivået viste det seg at verdien hadde steget fra 6,2% dagen for oppstart av digitoksinbehandlingen til 10,1% ved kontroll. Fastende glukose hadde i samme tidsrom steget fra 8,6 mmol/l til 14,6 mmol/l (fig 1).

Hjerterytmen og hjertesvikten hadde respondert godt på den igangsatte behandlingen. Men hva kunne årsaken være til at nivåene av fastende glukose og HbA_{1c} hadde økt så kraftig? Kunne det være feilmålinger? Hadde pasienten hatt dårligere kostregulering i den senere tid? Hadde glukoseomsetningen endret seg – i tilfelle hvorfor?

Pasienten anga at kostholdet var uendret. Det fysiske aktivitetsnivået var blitt høyere som følge av sviktbehandlingen, og han hadde gått ned et par kilo. I første omgang ble legen og pasienten enige om å fortsette uten endring i medikasjonen, men avtalte ny kontroll noen uker senere.

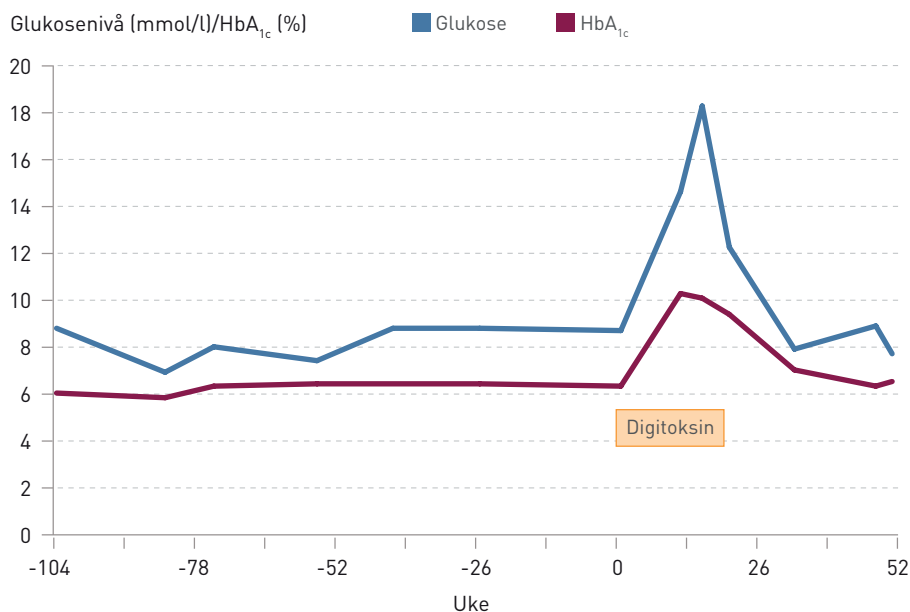
Ved kontroll etter fire uker var HbA_{1c}-nivået 10,0%, altså omtrent det samme som ved forrige måling. Fastende glukose ble denne gang målt til 18,3 mmol/l (fig 1). Pasienten hadde heller ikke denne gang gjort endringer i kostholdet og hadde opprettholdt sin fysiske aktivitet. Serumkonsentrasjonen av digitoksin var 19 nmol/l.

Det at HbA_{1c}-verdien var på samme nivå som ved forrige analyse og at verdiene for glukose og HbA_{1c} fulgte hverandre, gjorde at feilmåling var svært lite sannsynlig. Selv om det finnes en rekke ulike målemetoder for HbA_{1c} og disse gir noe forskjellig svar (3), kan slike forhold ikke forklare en så kraftig økning. Når det gjelder den aktuelle pasienten, ble samme laboratorium benyttet for alle prøver. Det var heller ikke holdpunkter for å tro at årsaken til økningen skulle være endringer i matvanene eller i fysisk aktivitet, siden kroppsvekten var stabil. Den eneste faktoren man kunne se var blitt endret, var at man hadde startet behandling med digitoksin.

Etter diskusjon med pasienten valgte man ved neste konsultasjon å seponere digitoksin, 20 uker etter oppstart og ni uker etter påvist stigning av fastende glukose og HbA_{1c}. I løpet av noen måneder falt verdiene av disse til samme nivå som før oppstart med digitoksin (fig 1). Ved kontroll 12 uker etter seponering var nivået av fastende glukose 7,8 mmol/l og nivået av HbA_{1c} 6,9%. Seks og åtte måneder etter avsluttet behandling med digitoksin var HbA_{1c}-nivået 6,2% og 6,4%. Pasienten ønsket ikke å gjennomføre noe nytt behandlingsforsøk med digitoksin. Hendelsen ble meldt til RELIS som mulig bivirkning. Til tross for at digitoksin ble seponert, økte ikke ventrikkelrytmen nevneverdig, og det var heller ingen kliniske tegn til hjertesvikt.

Diskusjon

Hos denne pasienten var det en kraftig økning i nivåene av fastende glukose og HbA_{1c} etter oppstart med digitoksin, og et tilsvarende fall etter seponering. En mulig annen faktor som kunne forklare denne effekten er hjertesvikten i seg selv. Flere studier har vist at det er en sammenheng mellom økende hjertesvikt og utvikling av diabetes (4, 5), men hos vår pasient hadde svikten inntrådt en god stund før stigningen i glukose og HbA_{1c} startet. Videre hadde hjertesvikten allerede gått tilbake da nivåene av glukose og HbA_{1c} var på det høyeste og lenge før de falt



Figur 1 Fastende glukose- og HbA_{1c}-verdier hos pasienten. Gul boks viser tidsperioden for behandling med digitoksin (uke 0–uke 20). Både glukose- og HbA_{1c}-verdiene var helt stabile i lang tid før dette og stabiliserte seg på samme lave nivå etter seponering av digitoksin

etter digitoksinseponeringen. Ifølge Naranjos algoritme for vurdering av mistenkte legemiddelbivirkninger (6) klassifiseres kausaliteten mellom forverringen av pasientens diabetes og behandlingen med digitoksin som «sannsynlig».

I den norske preparatomtalen for digitoksin (7) er verken forhøyet blodglukosenivå, økt HbA_{1c}-nivå, forverret diabetes eller andre relaterte begreper nevnt som bivirkninger av digitoksin. Det er imidlertid publisert en artikkel som beskriver tre liknende kasuistikker der digoksin mistenkes å være årsaken (8). I de to tilfellene der HbA_{1c}-verdier var tilgjengelige, var disse 5–6 % uten bruk av digoksin og 7–8 % under pågående digoksinbehandling. Hos den tredje pasienten, som også brukte glibenklamid, var nivået av fastende blodsukker 8–10 mmol/l under pågående behandling, mens det sank til hypoglykemiske nivåer når digoksin ble seponert. Hos denne pasienten så man en ny tilsvarende økning i blodsukkernivået etter at man på nytt startet opp med digoksin.

I en studie på kanin er det vist at digitalisglykosider kan ha en ugunstig effekt på glukosehomøostasen (9). Forfatteren av denne artikkelen maner til forsiktighet og grundig oppfølging ved bruk av digoksin hos diabetikere. En mulig forklaring kan være at digitalisglykosider og insulin har motsatte effekter på celleulært nivå: Insulin øker aktiviteten av Na⁺/K⁺-ATPase, noe som fører til både økt forbrenning av glukose og økt transport av Na⁺ ut av cellene og glukose inn i cellene. Digitalisglykosider hemmer Na⁺/K⁺-ATPase, noe som reduserer aktiv transport av Na⁺ ut av cellene. Det kan tenkes at dette fører til både redusert forbrenning av glukose og nedsatt transport av glukose inn i cellene. I eksperimentelle studier er det vist

at endogent produserte digitalisliknende substanser via andre mekanismer kan modulere effekten av insulin og muligens være involvert i patogenesen av diabetes mellitus, men resultatene er usikre (10, 11).

Det er påfallende at det er så få tilfeller av økt blodsukkernivå beskrevet i litteraturen tidligere, ikke minst siden bruk av digitalispreparater hos diabetikere neppe er særlig uvanlig. I DIG-studien (the Digitalis Investigation Group study), der 6 800 pasienter med hjertesvikt randomisert til enten digoksin eller placebo var inkludert, hadde 28 % diabetes ved inklusjonstidspunktet (12). Pasientene ble fulgt opp i fire år, men det er ikke noe sted rapportert om det var noen forskjell i risiko for debut av eller forverret diabetes mellom digoksingruppen og placebogruppen (12, 13). Heller ikke i en nyere oversiktsartikkel er denne mulige sammenhengen viet noen plass (14).

En forklaring kan være at det i de fleste tilfellene er snakk om så små endringer i blodsukkernivået at man ikke setter det i sammenheng med bruken av digitalispreparatet, og at det kun er hos personer som av en eller annen grunn er spesielt følsomme at utslagene blir så kraftige som hos vår pasient. Videre har effekten gjerne kommet langsommere og mer gradvis enn hos vår pasient, noe som også reduserer sannsynligheten for at man vil sette det i sammenheng med oppstart av digitalispreparatet. På den annen side ble det i en studie der man så på effekten av kandesarten hos pasienter med hjertesvikt påvist en signifikant økt risiko for å utvikle diabetes hos dem som ble behandlet med digoksin ved inklusjonstidspunktet (oddsratio 1,65; 95 % KI 1,08–2,54; p = 0,022) (15). For å få klarhet i disse forholdene ønsker forfatterne av den studien vi

dere undersøkelser (15). Vi foreslår prospektive systematiske studier spesielt designet for formålet. Inntil slike foreligger anbefaler vi at pasienter med kjent diabetes følges nøye med blodsukker- og HbA_{1c}-målinger etter oppstart med digitoksin/digoksin. Hvis digitalis seponeres, kan det medføre behov for reduksjon av diabetesmedikasjonen.

I påvente av studier som kan gi klarhet i dette og liknende spørsmål er vi avhengig av at alle leger i klinisk virksomhet har oppmerksomhet rundt mistenkte bivirkninger og rapporterer disse.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Ketil Arne Espnes (f. 1960)

er spesialist i allmennmedisin og i klinisk farmakologi. Han er overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olavs hospital og arbeider en dag i uken i allmennmedisin. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Rikke Holm Løvaas (f. 1970)

er cand.pharm. fra Det farmaceutiske fakultet ved Københavns Universitet. Hun er leder av RELIS Midt-Norge og ansatt ved Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olavs hospital. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Olav Spigset (f. 1963)

er overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital, og professor i klinisk farmakologi ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 2369–429.
2. Baxter K. (red.) Stockley's drug interactions. 8. utg. London: The Pharmaceutical Press, 2008: 916–7.
3. Berg JP, Hanssen KF, Bjerve KS et al. Standardisert hemoglobin A1c til diagnostisk bruk. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 565–6.
4. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. Diabetes Metab 1997; 23: 213–8.
5. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. Am J Med 2003; 114: 271–5.
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239–45.
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Digitoxin. <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler> (25.8.2011).
8. Spigset O, Mjörndal T. Increased glucose intolerance related to digoxin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. J Intern Med 1999; 246: 419–22.

9. Krusteva E. Effect of digoxin on experimental adrenaline-induced hyperglycemia and insulin-induced hypoglycemia. *Folia Med (Plovdiv)* 1992; 34: 14–6.
10. Bagrov YY, Manusova NB, Egorova IA et al. Maribufagenin, an endogenous inhibitor of alpha-1 Na/K-ATPase, is a novel factor in pathogenesis of diabetes mellitus. *Dokl Biol Sci* 2005; 404: 333–7.
11. Riganti C, Campia I, Kopecka J et al. Pleiotropic effects of cardioactive glycosides. *Curr Med Chem* 2011; 18: 872–85.
12. 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.
13. Ahmed A, Aban IB, Vaccarino V et al. A propensity-matched study of the effect of diabetes on the natural history of heart failure: variations by sex and age. *Heart* 2007; 93: 1584–90.
14. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1224–40.
15. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJV et al. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care* 2009; 32: 915–20.

Mottatt 28.9. 2011, første revisjon innsendt 29.11. 2011, godkjent 2.2. 2012. Medisinsk redaktør Jon Amund Kyte.

Kommentar

Digitalis og diabetes

Digitalis har vært i bruk i medisinen i over 200 år, og litteraturen er omfattende. Søk i PubMed 27.2. 2012 med søkeordet «digitalis» ga over 12 000 artikler. Til tross for lang tradisjon er mange spørsmål omkring stoffet ikke blitt avklart for ganske nylig. Det har to viktige bruksområder: hjertesvikt og atrieflimmer. Ikke før med den store DIG-studien fra 1997 (Digitalis Investigation Group) (1) ble det avklart at digitalis (digoksin) virkelig hadde en gunstig virkning ved hjertesvikt. En lærdom fra denne studien var at serumkonsentrasjonen burde være lavere enn det som var vanlig tidligere (2). Referanseområdet for både digoksin og digoksin ble redusert.

I den foreliggende kasuistikken viser forfatterne at en pasient fikk betydelig stigning i nivåene av både HbA_{1c} og glukose etter oppstart av behandling med digitalis (digoksin). Det har tidligere vært noen få rapporter om forverret diabetes med digoksin (3). Dersom det virkelig er en sammenheng mellom digitalis og forverret diabetes, er det svært underlig at dette ikke er blitt oppdaget tidligere, noe forfatterne også påpeker. Mulige forklaringer kan være at utslagene er mindre enn i dette tilfellet hos de fleste eller at diabetes er såpass vanlig hos dem som får digitalis at man ikke legger merke til forverring eller noen få ekstra tilfeller. Noe sikkert svar får vi trolig aldri. En prospektiv studie for å studere diabetes hos pasienter som får digitalis, ville være svært vanskelig å få finansiert. Man kunne kanskje få bedre kunn-

skap ved å se på pasienter fra de store blodtrykks- og hjertesviktstudiene som fikk digitalis. For å få det til må man trolig ha adgang til originaldata.

Forfatterne anbefaler at pasienter med kjent diabetes skal følges nøye med HbA_{1c}- og glukosemålinger etter oppstart av digitalis. Jeg synes ikke grunnlaget for en slik anbefaling er godt nok og tror pasientene kan klare seg med vanlig diabeteskontroll.

I Norge var det i 2010 om lag 24 000 personer som fikk utlevert digoksin fra apotek og vel 1 000 som fikk digoksin. Bruken av digoksin er en norsk tradisjon, i de fleste andre land brukes digoksin. Det er flere fordeler med digoksin, og jeg er fristet til å si at Norge har rett og verden tar feil. Men det hjelper dessverre ikke når digoksin nå er avregistrert her i landet og vi må gå over til digoksin i løpet av 2012 og 2013. I samarbeid med kardiologer og kliniske farmakologer har Legemiddelverket laget retningslinjer for overgangen (4). Dessverre er det allerede meldt et dødsfall på grunn av overdosering av digoksin i forbindelse med medikamentskifte. Digoksin og digoksin er begge legemidler med smalt terapeutisk vindu, og jevnlig kontroll av serumkonsentrasjonen er nødvendig for å unngå både overdosering og underdosering.

Observante klinikere som beskriver uvanlige hendelser i kasuistikker kan skape oppmerksomhet og få andre forskere på banen. Den mest berømte kasuistikken i historien er antakelig beskrivelsen av misdannelser hos

barn av mødre som hadde bruk thalidomid (5).

Kanskje kan norske klinikere bidra til å løse gåten: Får man diabetes av digitalis?

Steinar Madsen

steinar.madsen@legemiddelverket.no
Statens legemiddelverk

Steinar Madsen (f. 1956) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer. Han er medisinsk fagdirektør ved Statens legemiddelverk og arbeider også i deltidstilling som privatpraktiserende spesialist. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

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. Madsen S, Holene E. Lavere digitalisdosering ved hjertesvikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1053–4.
3. Spigset O, Mjörndal T. Increased glucose intolerance related to digoxin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 1999; 246: 419–22.
4. Statens legemiddelverk. Overgang fra digoksin til digoksin hos voksne. www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_83376.aspx [27.2.2012].
5. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 278: 1358.

Mottatt 27.2. 2012 og godkjent 15.3. 2012. Medisinsk redaktør Jon Amund Kyte.